



**Renato da Costa
Bastos**

**Estágio curricular como monitor de investigação
clínica na KeyPoint**



**Renato da Costa
Bastos**

**Estágio curricular como monitor de investigação
clínica na KeyPoint**

Relatório de estágio curricular apresentado à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Biomedicina Farmacêutica, realizado sob a orientação científica do Dr. José Miguel Costa, gestor de projetos na KeyPoint, Consultoria Científica, Lda., e da Professora Doutora Maria Joana da Costa Gomes da Silva, professora adjunta da Escola Superior de Saúde da Universidade de Aveiro.

Dedico este trabalho a todos aqueles, que, de alguma forma, contribuíram para a sua elaboração.

o júri

presidente

Professora Doutora Alexandra Isabel Cardador de Queirós
professora coordenadora sem agregação, Universidade de Aveiro

orientador

Professora Doutora Maria Joana da Costa Gomes da Silva
professora adjunta, Universidade de Aveiro

arguente

Professor Doutor José Carlos Fontes das Neves Lopes
professor auxiliar, Universidade de Aveiro

agradecimentos

À Dra. Ana Macedo, diretora geral da KeyPoint, Consultoria Científica, Lda., pela oportunidade concedida para realizar o período de estágio curricular nesta instituição.

Ao Professor Doutor Luís Almeida e ao Professor Doutor Bruno Gago, responsáveis pelo Mestrado em Biomedicina Farmacêutica, pelo apoio e esforço despendidos para a definição e concretização deste estágio, e por acreditarem e apostarem nos alunos deste mestrado.

Ao Dr. José Costa, orientador deste estágio curricular, pela competência, apoio, orientação e amizade demonstrada durante o período de estágio curricular na KeyPoint, Consultoria Científica, Lda.

À Professora Doutora Joana Silva, coorientadora deste estágio, pela inestimável ajuda, aconselhamento e orientação na revisão crítica deste relatório, e pela constante disponibilidade demonstrada.

À coordenação da Unidade de Estudos Clínicos da KeyPoint, Consultoria Científica, Lda., nas pessoas de Nélia Lima e Tânia Caseiro, pela forma como fui magnificamente recebido, enquadrado e tratado durante os nove meses de estágio curricular nesta instituição.

A toda a restante “família KeyPoint”, em especial às pessoas com quem mais tive oportunidade de privar: João Bissau, Diana Pereira, Ricardo Tecedeiro, Sónia Correia e Ana Moreno. O meu obrigado pessoal e profissional a todos.

À minha família, em especial pais e tios, pelo investimento, incentivo e motivação transmitidas para encarar os nove meses de estágio curricular e a elaboração deste relatório.

À Ana Matos, ao João Magalhães, à Liliana Oliveira, à Isabel Araújo, à Tânia Teixeira e ao José Balça, por terem sido aqueles que, mais de perto, mesmo alguns estando longe, me acompanharam nesta experiência.

palavras-chave

estudos observacionais, monitorização, investigação clínica, ensaios clínicos, escrita científica, estágio curricular, KeyPoint

resumo

Este documento relata as atividades realizadas no estágio curricular do Mestrado em Biomedicina Farmacêutica da Universidade de Aveiro, que decorreu na Unidade de Estudos Clínicos da KeyPoint, Consultoria Científica, Lda., em Miraflores, Portugal.

O estágio teve duração de nove meses e a maior parte das atividades desenvolvidas foram no âmbito dos estudos observacionais. Neste documento, faz-se breve caracterização do estado da arte dos estudos observacionais em Portugal.

Após período de treino tutelado, tive oportunidade de ganhar autonomia no desempenho das tarefas de monitorização deste tipo de estudos. No período de estágio, acompanhei doze estudos observacionais. Assumi funções de monitor em oito destes estudos, sendo que cinco destes foram na área de oncologia. Tive igualmente oportunidade de executar tarefas de escrita científica e de monitorização de ensaios clínicos, tendo, entre outras atividades, colaborado na elaboração de artigo científico na área da enfermagem oncológica e sido comonitor em ensaio clínico na área dos sarcomas dos tecidos moles.

Foi possível adquirir conhecimentos e executar, no terreno, atividades relacionadas com a monitorização de estudos que permitiram uma adaptação sustentada ao mercado de trabalho. A formação multidisciplinar, a participação ativa num conjunto de atividades desenvolvidas pela KeyPoint e os contactos estabelecidos no mundo da indústria farmacêutica e da prestação dos cuidados de saúde são ferramentas valiosas que decorreram do trabalho desenvolvido neste estágio.

Durante este estágio foi também possível aplicar conhecimentos adquiridos na formação académica universitária, importantes para evoluir como profissional de investigação clínica, transferindo parte dos mesmos para a instituição de acolhimento.

keywords

observational studies, monitoring, clinical research, clinical trials, medical writing, curricular internship, KeyPoint

abstract

This document reports the activities of the curricular internship at the Clinical Trials Unit of KeyPoint, Scientific Consulting Ltd., Miraflares, Portugal, concerning the University of Aveiro Masters' in Pharmaceutical Medicine. The internship lasted nine months and most of the activities were done within the framework of observational studies. In this document, a brief characterization of the state of the art of observational studies in Portugal is done.

After a supervised training period, I gained autonomy in the performance of monitoring tasks on this type of study. In the internship period, I participated in twelve observational studies. I was involved as monitor in eight of those studies, five of which in oncology. I also had the opportunity to perform medical writing and clinical trials monitoring tasks. A scientific paper in the area of oncology nursing and co-monitoring a clinical trial in the area of soft tissue sarcomas were two tasks that I collaborated with.

Acquiring knowledge and performing activities, on the field, related with the monitoring of studies allowed a sustained adaptation to the job market. A multidisciplinary training, an active participation in a number of KeyPoint's activities and the contact with the world of pharmaceutical industry and healthcare providers are valuable assets that resulted from the work developed at this internship.

It was also possible to apply background knowledge from the academic education to clinical research activities. This proved to be important to evolve as a professional of clinical research, and allowed a contribution for the host institution.

Índice

1.	Introdução.....	1
1.1.	Instituição de acolhimento	1
1.2.	Objetivos para o estágio	5
1.3.	Estado da arte	6
2.	Experiência transdisciplinar.....	13
2.1.	Plano de formação	13
2.2.	Escrita científica.....	15
2.3.	Ensaio clínico.....	17
2.3.1.	<i>Submissão às entidades.....</i>	18
2.3.2.	<i>Monitorização</i>	19
3.	Experiência monodisciplinar – estudos observacionais.....	25
3.1.	Elaboração dos documentos essenciais.....	27
3.2.	Submissão à CNPD.....	27
3.3.	Avaliação e seleção de centros e investigadores	27
3.4.	Visita de apresentação	29
3.5.	Submissão às entidades hospitalares	30
3.5.1.	<i>Recolha da documentação necessária junto dos IP e DS envolvidos.....</i>	30
3.5.2.	<i>Elaboração do dossiê de submissão</i>	30
3.5.3.	<i>Entrega e encaminhamento do dossiê de submissão</i>	31
3.5.4.	<i>Acompanhamento do processo de apreciação/aprovação.....</i>	31
3.5.5.	<i>A obtenção da aprovação.....</i>	31
3.6.	Visita de início	32
3.6.1.	<i>Dossiê do investigador.....</i>	33
3.6.2.	<i>Condução da visita</i>	33
3.7.	Acompanhamento.....	34
3.7.1.	<i>Contacto via email e telefónico</i>	35
3.7.2.	<i>Contacto presencial – visitas de acompanhamento</i>	35
3.8.	Visita de encerramento	37
3.9.	Arquivo de dados.....	39
4.	Síntese das atividades desenvolvidas na KeyPoint	42
5.	Discussão.....	45
6.	Conclusão	53
	Bibliografia	55

Índice de tabelas

Tabela 1 - Serviços prestados pela KeyPoint	2
Tabela 2 - Empresas do Grupo KeyPoint em junho de 2012.....	3
Tabela 3 – Características, vantagens e desvantagens associadas aos tipos de estudos observacionais mais utilizados na indústria farmacêutica	8
Tabela 4 – Requisitos para iniciar ensaios clínicos e estudos observacionais de âmbito hospitalar em Portugal.....	9
Tabela 5 – Número de estudos observacionais, por área terapêutica, em Portugal	12
Tabela 6 – Resumo das atividades efetuadas nas visitas de monitorização acompanhadas em ensaio clínico na área dos sarcomas dos tecidos moles.....	22
Tabela 7 – Participação em estudos observacionais durante o período de estágio	26
Tabela 8 – Atividades e tarefas desempenhadas em cada estudo	26
Tabela 9 – Dossiês de arquivo de documentação existentes na KeyPoint	41

Índice de figuras

Figura 1 – Distribuição dos serviços (%) prestados pela KeyPoint	3
Figura 2 – Estrutura organizacional da KeyPoint	5
Figura 3 – Principais etapas de um ensaio clínico na perspectiva de uma CRO e respetivos aspetos práticos associados	17
Figura 4 – Distribuição do tempo (%) dedicado a estudos observacionais, ensaios clínicos e escrita científica durante o período de estágio.	42
Figura 5 – Distribuição do tempo (%) dedicado a atividades realizadas no âmbito dos estudos observacionais durante o período de estágio.	43

Abreviaturas

AMPIF	Associação dos Médicos Portugueses da Indústria Farmacêutica
APIFARMA	Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica
BPC	Boas Práticas Clínicas
CA	Conselho de Administração
CES	Comissão de Ética para a Saúde
CI	Consentimento Informado
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CNPD	Comissão Nacional de Proteção de Dados
CRD	Cadernos de Recolha de Dados
CRO	<i>Contract Research Organization</i>
DS	Diretor de Serviço hospitalar
GECP	Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão
ICH	<i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>
IP	Investigador Principal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
MSD	<i>Merck Sharp & Dohme</i>
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
SGQ	Sistema de Gestão da Qualidade
SOP	<i>Standard Operating Procedures</i>
SPEDM	Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo
UEC	Unidade de Estudos Clínicos
UGDE	Unidade de Gestão de Dados e Estatística
vs	<i>versus</i>

1. Introdução

Entre 5 de setembro de 2011 e 5 de junho de 2012 decorreu o meu período de estágio curricular no âmbito do 2º ano do Mestrado em Biomedicina Farmacêutica da Universidade de Aveiro, na KeyPoint, Consultoria Científica, Lda., daqui em diante KeyPoint, uma empresa que desenvolve e presta serviços de consultoria e investigação na área da saúde e do medicamento em Portugal.

O presente relatório de estágio descreve as atividades e tarefas desenvolvidas no âmbito de alguns dos serviços prestados pela KeyPoint, acrescido de algumas reflexões pessoais sobre esta experiência.

Para tal, este documento está estruturado da seguinte forma: primeiramente caracteriza-se a instituição de acolhimento, definem-se objetivos do estágio e estado da arte sobre estudos observacionais; seguidamente descreve-se a experiência de formação transdisciplinar e monodisciplinar; discute-se a experiência do estágio; por fim, referem-se algumas conclusões retiradas da experiência deste estágio.

1.1. Instituição de acolhimento

A KeyPoint é uma *full service Contract Research Organization* (CRO). O papel primordial deste tipo de empresas passa pelo fornecimento de um conjunto de capacidades e serviços complementares às dos clientes que as contratam (1). Os clientes provêm sobretudo da indústria farmacêutica, denominando-se nesses casos promotores, e veem nas CRO a oportunidade de reduzir custos, contratando serviços a um preço competitivo, e tendo a garantia que lhes vai ser prestado um serviço de qualidade (2).

Nesta contratação fica como incumbência das CRO realizar e supervisionar, em representação do promotor, diversas atividades relacionadas com o desenvolvimento de medicamentos (3). Os serviços prestados podem ir desde início até final do processo de desenvolvimento de novos medicamentos, incluindo, por exemplo, a realização de estudos pré-clínicos, de ensaios clínicos e de estudos observacionais (1). Com este tipo de estratégias, as empresas farmacêuticas conseguem reduzir o tempo até ao lançamento dos produtos no mercado e os gastos associados ao desenvolvimento de novos medicamentos (2).

Em termos históricos, a KeyPoint foi fundada em 1999, tendo-se constituído como uma empresa de capital privado, exclusivamente nacional. No entanto, apenas em 2003 iniciou a sua atividade (4). Atualmente presta um conjunto de serviços que seguidamente serão descritos, por ordem de preponderância, na tabela 1.

De entre os serviços prestados, os estudos observacionais, a escrita científica e os ensaios clínicos, representam cerca de 75% do total de trabalho da empresa, sendo as três áreas de negócio mais

significativas da KeyPoint (5). A figura 1 resume a distribuição percentual dos tipos de serviços prestados pela KeyPoint desde o início da atividade. A KeyPoint participou desde 2003 em mais de 600 projetos a nível nacional e internacional, em mais de 30 áreas terapêuticas (5). Os estudos observacionais são a atividade com maior peso na organização, representado 40% de todos os serviços prestados. Seguem-se a escrita científica com 25% e os ensaios clínicos e estudos de avaliação económica ambos representando 9% dos serviços prestados.

Tabela 1 - Serviços prestados pela KeyPoint. Informação adaptada de (6).

Serviços	Descrição sumária
Estudos observacionais	Estudos sem intervenção na prática clínica, implementados a nível hospitalar e cuidados de saúde primários.
Escrita científica	Redação de artigos científicos, pósteres, <i>abstracts</i> e traduções na área da saúde.
Ensaio clínicos	Desenvolvimento, acompanhamento e análise de dados de ensaios clínicos de fase II a fase IV.
Estudos de avaliação económica	Estudos de farmacoeconomia e economia da saúde; apoio para obtenção de comparticipações e estudos de avaliação prévia para produtos hospitalares.
Estudos epidemiológicos	Estudos de base comunitária, em amostras populacionais de grande dimensão.
Consultoria informática	Apoio ao desenvolvimento de aplicações <i>web</i> de suporte a estratégias pedagógicas no domínio da saúde.
Estatística	Análise de dados de estudos; implementação do módulo de estatística em tempo real para acompanhamento da inclusão de doentes.
Gestão de dados	Desenho e conceção de bases de dados em papel ou <i>Electronic Data Capture</i> ; desenvolvimento de sistemas de validação de dados.
Estudos de registo	Revisão de processos hospitalares e de cuidados de saúde primários.
Assuntos regulamentares	Elaboração de relatórios de perito e dossiês para pedidos de “Autorização de Introdução no Mercado”.
<i>Resourcing</i>	Disponibilização de recursos profissionais especializados para prestação de serviço em outras empresas.

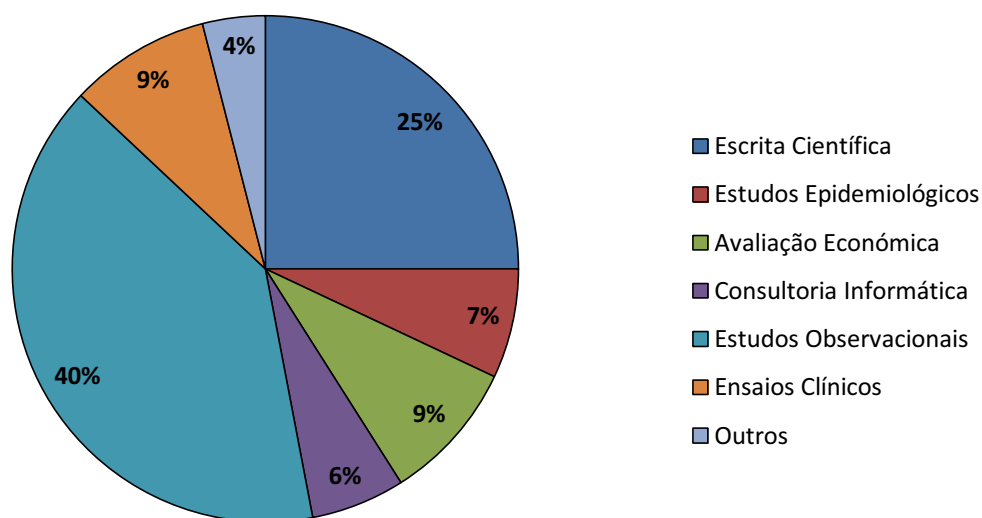


Figura 1 – Distribuição dos serviços (%) prestados pela KeyPoint. Adaptada de (5).

Em 2003, a KeyPoint apenas disponibilizava serviços na área de estatística, dos estudos epidemiológicos e de escrita científica. A partir de 2004, foi iniciada a atividade de monitorização de ensaios clínicos. Posteriormente foram constituídas novas empresas, complementares à KeyPoint, focando-se cada uma delas, num domínio específico (6). A tabela 2 apresenta as empresas que atualmente constituem o Grupo KeyPoint.

Tabela 2 - Empresas do Grupo KeyPoint em junho de 2012. Informação adaptada de (6).

Nome	Ano de formação	Caraterísticas institucionais
KeyPoint	1999	<i>Full service</i> CRO que presta apoio metodológico à investigação científica na área da saúde.
ForPoint	2005	Associação sem fins lucrativos dedicada à formação pós-graduada e de especialização profissional no domínio da investigação clínica e do <i>scientific health marketing</i> .
Make it Happen	2012	Desenvolve soluções criativas e inovadoras com base em conceitos de prevenção e tratamento da doença e de promoção de saúde e bem-estar.

Em termos de atividade, o Grupo KeyPoint rege-se por três grandes eixos (6):

- tornar Portugal um polo de atração para ensaios clínicos, através da promoção, elaboração e desenvolvimento de estudos de investigação científica;
- apostar na inovação e na criatividade, desenvolvendo e disseminando campanhas de *scientific health marketing*;
- tornar a educação para a saúde uma prioridade na valorização dos *playmakers* do sector (6).

Em termos de negócio, o Grupo KeyPoint possui clientes de vários segmentos de mercado, como sejam a indústria farmacêutica, a indústria alimentar, entidades ligadas ao sector da saúde e clientes a título particular (6). Representado cerca de 75%, a maior fatia de clientes provém da indústria farmacêutica (7).

Durante o ano de 2004, a KeyPoint tornou-se uma empresa certificada para a Qualidade pela SGS, entidade externa acreditada, de acordo com a norma portuguesa NP EN ISO 9001:2000 (6). Desde então, o seu Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ) encontra-se em conformidade com os requisitos das normas da *International Organization for Standardization*. Em 2008, a certificação foi renovada, de acordo com os requisitos da norma NP EN ISO 9001:2008, devendo esta ser novamente renovada até à data de julho de 2013 (6).

A estrutura organizacional da KeyPoint (figura 2) é um dos vários itens que compõem o SGQ. A KeyPoint é constituída por duas unidades funcionais: a Unidade de Estudos Clínicos (UEC), envolvida na elaboração, implementação e monitorização dos estudos nos centros de investigação, e a Unidade de Gestão de Dados e Estatística (UGDE) que se encarrega do tratamento e análise de dados (6).

No topo da hierarquia da KeyPoint, a direção geral, desde a sua fundação, está a cargo de Ana Macedo, médica de formação. A direção executiva da empresa pertence a Inês Moital. Esta é uma posição-chave em toda a estrutura pois é nela que está centrada a direção e supervisão da equipa, bem como a gestão de propostas e da carteira de clientes. A UEC, na qual decorreu o meu período de estágio, é coordenada por duas químicas, que desempenham as funções de *Clinical Group Manager* (Nélia Lima) e *Clinical Business Manager* (Tânia Caseiro). A equipa de monitores, tanto de ensaios clínicos como de estudos observacionais, da qual faço parte desde setembro de 2011, tem o apoio de dois assistentes (*Clinical Trial Assistant*), reportando o seu trabalho diretamente ao gestor de cada projeto. Estes, por sua vez, fazem chegar a informação aos coordenadores da unidade. O consultor médico, embora não faça parte da UEC, faz a ligação com esta, através de tarefas de escrita científica, como sejam a revisão de protocolos e artigos científicos.

Em termos de colaboradores, a KeyPoint integra uma equipa de 25 elementos, com média de idade de 32,1 anos, tendo estes formação nas mais diversas áreas. Na UEC todos os elementos têm formação universitária, mormente em áreas como as ciências farmacêuticas, psicologia,

biomedicina farmacêutica e bioquímica. Na UGDE, predominam as formações superiores nas áreas da informática e da estatística.

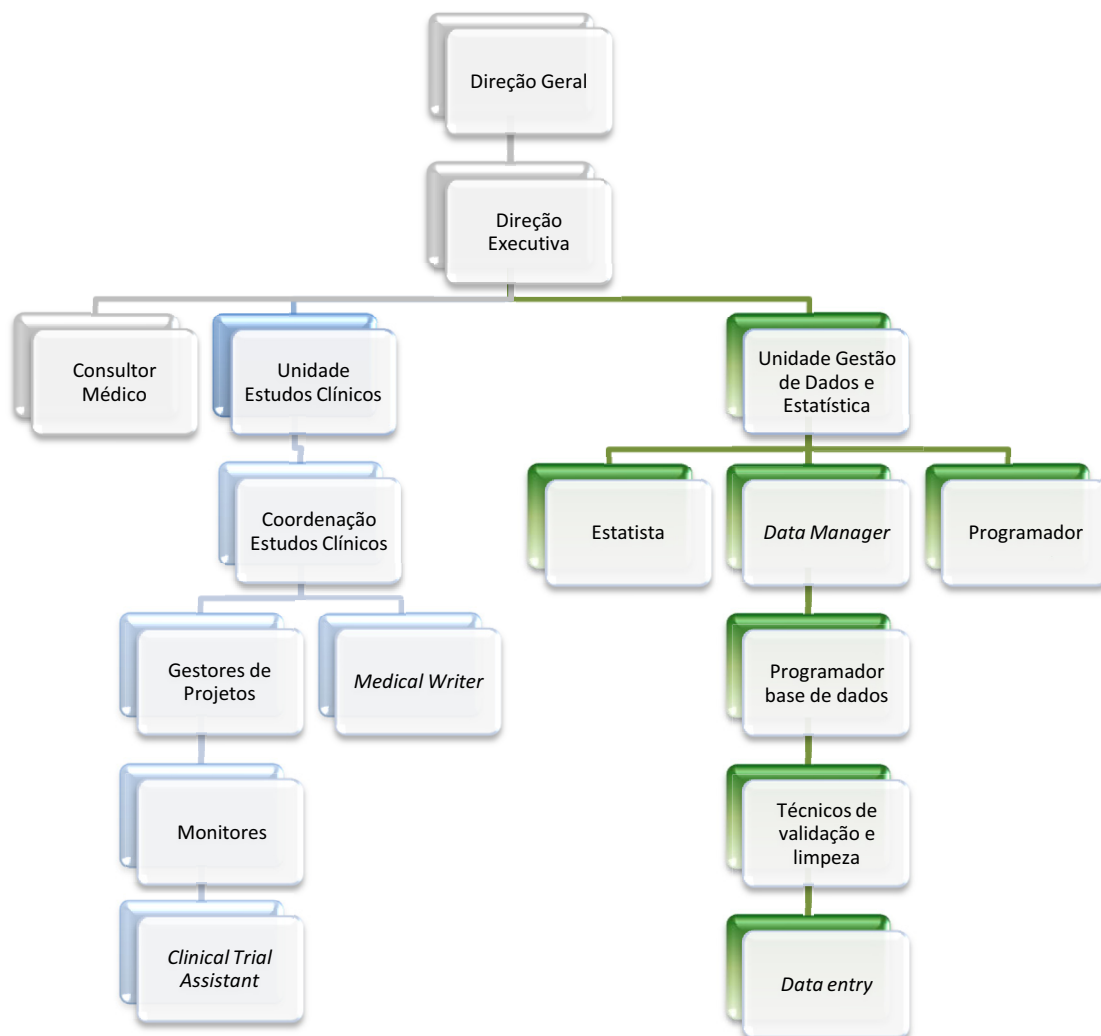


Figura 2 – Estrutura organizacional da KeyPoint. A azul encontra-se representada a UEC e estruturas dependentes desta. A verde tem-se a UGDE. Adaptada de (6).

1.2. Objetivos para o estágio

O estágio efetuado na KeyPoint teve como objetivo geral complementar a formação académica teórica adquirida na parte letiva do Mestrado em Biomedicina Farmacêutica, através da experiência prática como monitor de estudos numa instituição vocacionada para a área da investigação clínica e desenvolvimento de medicamentos.

Especificamente, para o período de nove meses pelo qual se prolongou este estágio curricular, defini os seguintes objetivos que me propus a cumprir:

- objetivos primários:
 - adquirir e aplicar conhecimentos, ferramentas e práticas relacionadas com a monitorização de estudos, que permitam uma rápida e sustentada adaptação ao mercado de trabalho;
 - ter uma formação multidisciplinar e uma participação ativa faseada por entre um conjunto de atividades e tarefas desenvolvidas pela KeyPoint;
 - estabelecer uma rede de contactos privilegiados no mundo da indústria farmacêutica e da prestação dos cuidados de saúde.
- objetivos secundários:
 - ganhar autonomia no que respeita às competências de um monitor de estudos observacionais;
 - adquirir e aplicar conhecimentos na área da monitorização de ensaios clínicos;
 - demonstrar capacidades de aprendizagem, de aplicação dos conhecimentos em prática, de espírito crítico e de resolução de problemas;
 - fortalecer as competências pessoais relacionadas com o trabalho em equipa, a gestão de tempo e com a relação interpessoal;
 - conhecer a estrutura, funcionamento e as atividades desenvolvidas pelo Grupo KeyPoint, com especial enfoque na KeyPoint.

1.3. Estado da arte

Os dois principais tipos de estudos utilizados para testar novos medicamentos ou comparar medicamentos concorrentes são os ensaios clínicos randomizados e os estudos observacionais (8). Os primeiros são uma parte essencial do desenvolvimento de medicamentos, no entanto, estes não respondem a tudo o que é necessário saber sobre a utilização de um medicamento. Tal é justificável na medida em que estes ensaios se baseiam num tipo de abordagem médica aos doentes que, quase sempre, difere substancialmente da prática clínica de rotina (9).

Uma vez comercializado o medicamento, torna-se importante identificar a resposta dos doentes em contexto de prática clínica de rotina (9). É essencial observar a utilização clínica do medicamento, sem perturbar ou influenciar o comportamento dos prescritores e dos doentes (9). Neste contexto, os estudos observacionais são a ferramenta a utilizar, uma vez que permitem:

- ter acesso à população real de doentes utilizadores do medicamento e constituir amostras de grandes dimensões (ao invés da população experimental, “ideal” e reduzida que participa nos ensaios) (9);
- fazer uma vigilância sobre a utilização efetiva dos medicamentos *versus* (vs) utilização recomendada, permitindo, por exemplo, sinalizar as situações dos usos *off-label* (9, 10);
- avaliar a real eficácia clínica, ou seja, a efetividade dos medicamentos na população (9);
- avaliar as questões de segurança dos medicamentos em contexto de utilização normal de rotina, permitindo, por exemplo, sinalizar a ocorrência e quantificar a frequência de

eventos adversos raros, bem como dos relacionados com uso incorreto da medicação (9-11).

No âmbito da investigação científica na indústria farmacêutica, os desenhos experimentais utilizados mais comumente para estudos observacionais contemplam (12):

- estudos transversais;
- estudos de casos e controlos;
- estudos de coorte (12).

Na tabela 3 elencam-se as características, vantagens e desvantagens dos tipos de estudos observacionais mais utilizados na indústria farmacêutica.

Pese embora os ensaios clínicos sejam uma atividade muito regulamentada em Portugal (13-20), os estudos observacionais não têm regras tão bem definidas. Por exemplo, a própria definição de estudo observacional é obtida de uma lei específica para ensaios clínicos.

Segundo a lei portuguesa n.º 46/2004 um estudo observacional, também denominado por “ensaio sem intervenção”, é definido como sendo o “estudo no âmbito do qual os medicamentos são prescritos de acordo com as condições previstas na autorização de introdução no mercado” (16). A mesma lei refere que para que um participante seja recrutado para um estudo observacional, a sua inclusão numa determinada estratégia terapêutica tem que depender da prática corrente, não sendo esta previamente fixada por um protocolo, e que a decisão de prescrever o medicamento tem que estar claramente dissociada da decisão de incluir ou não o participante no estudo. Uma vez estando incluídos no estudo não podem ser aplicados aos participantes quaisquer outros procedimentos complementares de diagnóstico ou de avaliação que não os da prática clínica corrente (16).

A realização de ensaios clínicos com medicamentos para uso humano é uma área de grande complexidade a nível científico, ético e legal. No seu conjunto, a regulamentação existente, isto é, legislação nacional e internacional e *guidelines* internacionais, visa garantir o respeito pelo princípio da dignidade humana dos participantes e dos seus direitos fundamentais (16). De entre esta, a *guideline* relativa às Boas Práticas Clínicas (BPC) desenvolvida pela *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) é o padrão internacional utilizado para a condução e elaboração dos relatórios de ensaios clínicos (15). No entanto, cada país ou região tem legislação específica que rege a realização de ensaios clínicos que tem que ser igualmente aplicada.

Mesmo sendo as BPC a principal *guideline* para a realização de ensaios clínicos, é realçado no seu texto que “os princípios estabelecidos [...] podem também ser aplicados a outras investigações clínicas que possam ter impacto na segurança e bem-estar dos participantes” (15). Nesse sentido, e dada a ausência de legislação em Portugal para estudos observacionais, de forma generalizada e sempre que possível é feita a transposição das BPC para este tipo de investigação. Adicionalmente, na KeyPoint, em contexto de estudos observacionais são igualmente aplicadas, sempre que tal se mostra adequado, as Boas Práticas Epidemiológicas (21), as Boas Práticas Far-

Tabela 3 – Características, vantagens e desvantagens associadas aos tipos de estudos observacionais mais utilizados na indústria farmacêutica. (12, 22-25).

Tipo	Características	Vantagens	Desvantagens
Estudos transversais	Observação de população ou amostra representativa num momento histórico, medindo fatores e efeitos em busca de correlações (24); Examinam a prevalência de uma doença num determinado ponto temporal (24); Utilizados para recolher dados para inquéritos (24).	Baratos e fáceis de implementar (24); Realizados num curto espaço de tempo (24); Revelam medidas de associação entre o fator e o efeito, permitindo a geração de hipóteses (22).	Relação temporal entre fatores e efeitos não pode ser diretamente respondida (12); Não permitem inferir causalidade (22); Não permitem a demonstração de hipóteses (22).
Estudos de casos e controlos	Agrupamento de pessoas em “casos” (aqueles que apresentam determinada condição/evento) e “controlos” (aqueles que não apresentam a condição/evento) (23); Procuram se os “casos”, comparativamente aos “controlos”, têm maior ou menor probabilidade de terem tido determinadas experiências, comportamentos ou exposições no passado (23); Normalmente conduzidos de forma retrospectiva (24).	Permitem uma análise mais refinada e completa (24); Requerem pouco tempo e recursos (pequeno número de participantes e sem necessidade de <i>follow-up</i>) (12); Úteis para investigar a existência de uma associação entre um medicamento e um evento adverso raro ou identificar fatores de risco para eventos adversos (12).	Mais complicados de realizar (24); Problemas na seleção dos casos e controlos: tanto casos como controlos são retirados de uma população com as mesmas características (25); Dificuldades na obtenção de medidas de exposição precisas (25).
Estudos de coorte	Coorte: um grupo de pessoas com características homogêneas que partilhou um determinado intervalo de tempo e foi acompanhado ao longo do tempo (23); Selecionada uma amostra, medido se o fator de risco/exposição está presente, criados dois grupos (expostos e não expostos), acompanhada a coorte e medido o efeito/resposta (por exemplo, doença presente ou ausente) (23); Normalmente prospetivos (24).	Medem a associação exposição-resposta numa sequência temporal (25); Fornecem informação sobre a causa do efeito/resposta (12); Permitem estudar várias doenças ou eventos adversos a partir do mesmo conjunto de dados (25); Úteis para conhecer, para além dos riscos relativos, as taxas de incidência de doenças ou eventos adversos (12); Pouco suscetíveis a vieses de informação (25); Permitem a definição de fatores de risco comuns (12).	Necessidade de um grande número de participantes (24); Altos custos (24); Longo período de acompanhamento para a ocorrência do evento em investigação (24); Perda de participantes ao longo do tempo (24, 25); Inadequados para estudar <i>outcomes</i> raros (24, 25).

macoepidemiológicas (26), bem como outra regulamentação criada primordialmente no âmbito de ensaios clínicos, como seja, por exemplo, a Declaração de Helsínquia. Esta última é uma declaração de princípios éticos que transmite orientações aos médicos e outros participantes em investigação clínica que envolva seres humanos (18). É uma declaração de referência para a investigação clínica mas que, no entanto, carece de poder legal.

A tabela 4 apresenta um comparativo entre os requisitos para que se iniciem, em Portugal, ensaios clínicos e estudos observacionais em âmbito hospitalar.

Tabela 4 – Requisitos para iniciar ensaios clínicos e estudos observacionais de âmbito hospitalar em Portugal. Adaptada de (13, 16, 17, 27, 28).

Tipos de estudos	Requisitos
Ensaio Clínico	Parecer favorável da CEIC (16); Autorização do INFARMED (16); Autorização da CNPD (13, 17); Autorização do Conselho de Administração de cada hospital envolvido (27).
Estudo Observacional	Autorização da CNPD (17); Autorização da Comissão de Ética para a Saúde de cada hospital envolvido (28); Autorização do Conselho de Administração de cada hospital envolvido (28).

Legenda: CEIC - Comissão de Ética para a Investigação Clínica; CNPD - Comissão Nacional de Proteção de Dados; INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P..

A Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPD) é a única entidade de âmbito nacional a pronunciar-se sobre os estudos observacionais a decorrer em Portugal. A esta comissão cabe controlar e fiscalizar o processamento de dados pessoais, em respeito pelos direitos do homem e pelas liberdades e garantias consagradas na Constituição e na lei (29).

O pedido de autorização à CNPD é necessário para os estudos observacionais na área da saúde, uma vez que a estes está associada a necessidade de recolher, processar e analisar dados pessoais sensíveis. De acordo com o n.º 1 do artigo 7.º da “Lei da Proteção de Dados” (17), são dados pessoais sensíveis, os dados pessoais referentes a convicções filosóficas ou políticas, filiação partidária ou sindical, fé religiosa, vida privada, origem racial ou étnica, dados relativos à saúde, vida sexual e dados genéticos. Em primeira instância, aplica-se para este tipo de dados o princípio, quer constitucional, quer legal, da proibição do seu tratamento. No entanto, “mediante [...] autorização da CNPD, pode ser permitido o tratamento dos dados [...] quando o titular dos dados tiver dado o seu consentimento expresso para esse tratamento” (13, 17).

Desde janeiro de 2011, a submissão do pedido de autorização à CNPD é realizada *online* (através do endereço <http://www.cnpd.pt/bin/legal/forms.htm>). Aí, é apresentado o “Formulário Geral de Notificação”, o qual deve ser preenchido de acordo com as especificidades de cada estudo:

- responsável pelo tratamento dos dados;
- finalidade do tratamento: nestes casos específicos, “Estudos clínicos observacionais (não intervent)”;
- dados pessoais contidos em cada registo;
- forma de recolha dos dados;
- existência de comunicação de dados a terceiros;
- existência de interconexão de tratamento de dados pessoais;
- existência de fluxos internacionais de dados para países terceiros;
- prazo máximo de conservação dos dados pessoais;
- exercício do direito de acesso aos dados;
- medidas de segurança físicas e logísticas a implementar para proteção de dados.

Em anexo ao formulário, devem ser enviados os seguintes documentos:

- esquema do fluxo de informação entre as entidades envolvidas;
- sinopse do protocolo;
- consentimento informado (CI);
- caderno de recolha de dados (CRD)/lista de variáveis.

O formulário deverá ser submetido eletronicamente, existindo um período de três dias úteis para se proceder ao pagamento da respetiva taxa (30). Posteriormente, cabe à entidade que submete o estudo fazer um acompanhamento regular do processo de aprovação. No caso de existirem alterações aos dados preenchidos no formulário, a CNPD deverá ser notificada.

Em termos regulamentares, não se encontra definido qualquer prazo temporal para que a decisão seja emitida. A decisão da CNPD poderá ser apenas uma de duas: ou aprova o estudo ou não o aprova. No entanto, antes da decisão final, a CNPD pode requerer alguns esclarecimentos sobre questões específicas. A decisão final desta comissão tem força obrigatória, isto é, em caso de ser negativa, não é uma decisão passível de recurso. Aí, é necessário fazer uma ressubmissão do estudo.

Após obtenção da autorização por parte da CNPD, Comissão de Ética para a Saúde (CES) e do Conselho de Administração (CA) hospitalar estão reunidos os requisitos para se iniciar um estudo observacional num centro de investigação em Portugal.

Com o objetivo de caracterizar a situação dos estudos observacionais em Portugal entre 2007 e 2011, e constituindo este tipo de estudos a atividade de maior peso na KeyPoint, procedeu-se ao levantamento da informação disponível relativa ao número de estudos observacionais levados a cabo em território nacional durante os últimos cinco anos.

A estratégia de pesquisa dividiu-se em pesquisa *online*, na internet, e contacto com entidades oficiais.

Na pesquisa *online*, usando o Google como motor de busca, foram consultados os sítios oficiais das empresas KeyPoint (31) e Eurotrials, *Scientific Consultants* (32) e o sítio *ClinicalTrials.gov* (33) – a maior base de dados mundial sobre ensaios clínicos mas que é reconhecidamente incompleta em termos de estudos observacionais dada a não obrigatoriedade de inclusão dos mesmos.

Com o intuito de completar a pesquisa, estabeleceu-se contacto direto com CNPD, Associação dos Médicos Portugueses da Indústria Farmacêutica (AMPIF) e Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA). Na tabela 5 resume-se a informação obtida na pesquisa sobre estudos observacionais em Portugal, por fonte de informação.

A primeira entidade contactada foi a CNPD pois esta é a única entidade de âmbito nacional envolvida nos processos de autorização para estudos observacionais. No entanto, a CNPD informou que a sua base de dados (34) ainda se encontrava em desenvolvimento e com uma quantidade significativa de informação por incluir. Dada a ausência de informação consolidada, contactou-se a AMPIF e a APIFARMA. Ambas são associações nacionais representativas da indústria farmacêutica e poderiam ter informação compilada sobre estudos observacionais em Portugal. Foi comunicado que a AMPIF não possui registo nacional de estudos observacionais. Da APIFARMA obteve-se resposta semelhante. No entanto, esta associação propôs a realização de uma prospeção junto das empresas do sector farmacêutico envolvidas na realização de estudos observacionais em Portugal. Uma vez que a abordagem individualizada às empresas do sector farmacêutico extravasa o âmbito dos objetivos definidos neste estágio curricular, interrompeu-se esta linha de pesquisa.

Tendo em linha de conta as limitações expostas, assinala-se que os resultados apresentados na tabela 5 estão reconhecidamente incompletos. Mais ainda, a comparação não é simples uma vez que a recolha de dados assenta em premissas distintas. Em primeiro lugar, o período temporal de análise é diferente e não foi possível discriminar resultados temporalmente de forma mais minuciosa. Acresce que os dados da CNPD devem reunir a totalidade dos estudos observacionais autorizados em Portugal. Uma vez que o somatório dos estudos da KeyPoint e Eurotrials excede os 350, e havendo mais empresas no mercado, ainda que os dados da CNPD se circunscrevam ao período temporal 2007-2011, estes estarão incompletos conforme a própria CNPD avançou.

A informação presente na base de dados da CNPD mostra que, no período de 2007-2011, as quatro áreas terapêuticas com mais estudos observacionais autorizados por esta comissão foram: com 31 estudos, cardiologia/doenças cardiovasculares; com 28, endocrinologia; e, ambas com 24 estudos aprovados, neurologia e imunologia/infeciologia. Através dos dados da KeyPoint, mesmo não tendo sido possível definir o período temporal, a oncologia e a nefrologia/urologia são as áreas terapêuticas predominantes. Na Eurotrials, onde também não foi possível definir o intervalo cronológico, as áreas terapêuticas com mais estudos, todas elas com 15, são endocrinologia, reumatologia, cardiologia/doenças cardiovasculares e pneumologia/doenças respiratórias. No *ClinicalTrials.gov*, de um total de 33 estudos obtidos, com 11 estudos registados, predominam os estudos em oftalmologia.

Acréscimo ainda referir que alguns dos dados dos estudos observacionais reportados à CNPD não se referem a estudos em áreas clínicas, mas sim estudos em que há tratamento de dados pessoais sensíveis. Aqui englobam-se os estudos em economia da saúde e sobre ambiente escolar. A categoria “Outros” da tabela 5 fica completa com as seguintes áreas terapêuticas: hidrologia, genética, saúde ambiental, alimentação, medicina geral e familiar, andrologia, anestesiologia, cirurgia; no caso da KeyPoint, engloba ainda pediatria, pneumologia e reumatologia, para as quais não há discriminação, pois a empresa engloba-os em “outros” (31).

Tabela 5 – Número de estudos observacionais, por área terapêutica, em Portugal. Com base em dados da CNPD, KeyPoint, Eurotrials, *ClinicalTrials.gov*, AMPIF e Apifarma.

	Fonte de informação					
	CNPD ^a	KeyPoint ^b	Eurotrials ^c	<i>ClinicalTrials.gov</i> ^a	AMPIF	APIFARMA
N.º total de estudos observacionais	223	200	151	33	d	d
N.º por área terapêutica:					d	d
Cardiologia/Doenças cardiovasculares	31	12	15	3		
Dermatologia	3	4	6	-		
Dor	3	-	3	-		
Endocrinologia	28	8	15	2		
Gastroenterologia	3	4	-	1		
Geriatria	4	-	3	-		
Ginecologia/Obstetrícia	8	8	3	-		
Hematologia	6	4	-	2		
Imunologia/Infeciologia	24	16	9	3		
Medicina Interna	1	6	-	-		
Nefrologia/ Urologia	10	42	12	1		
Neurologia	24	28	11	5		
Oftalmologia	6	8	-	11		
Oncologia	14	42	11	-		
Ortopedia	6	4	-	-		
Pediatria/Neonatologia	9	d	3	-		
Pneumologia/Doenças respiratórias	12	d	15	3		
Psiquiatria/Psicologia	13	16	9	-		
Reumatologia	9	d	15	1		
Outros	9	12	21	1		

Legenda: ^a Dados 2007-2011; ^b Não discrimina data de início – outubro 2012; ^c Não discrimina intervalo cronológico; ^d Dados não disponíveis.

2. *Experiência transdisciplinar*

No início do estágio na KeyPoint, transmiti o desejo de ter uma experiência prática o mais abrangente possível, passando pelo maior número de tarefas que fossem tidas como adequadas para o processo de formação na área da investigação clínica. Com isso, tinha em mente ter uma formação prática diversificada, de forma a ser possível, no final do período de estágio, ter uma opinião fundamentada sobre as atividades para as quais me encontro mais vocacionado.

A instituição de acolhimento, sobretudo através dos elementos da UEC, teve essa minha intenção em conta, tendo-me permitido desenvolver atividades nas áreas da escrita científica e de ensaios clínicos, que adiante se descrevem.

2.1. *Plano de formação*

O plano de formações internas, elaborado pela coordenação da UEC da KeyPoint que cumpri, baseou-se num misto de componentes teóricas e práticas. Estas foram desenvolvidas através de sete sessões de formação e acompanhamento/simulação de tarefas realizadas no âmbito dos estudos clínicos.

As formações teóricas foram realizadas sob a forma de sessões presenciais, envolvendo a realização de exercícios práticos e complementadas com a leitura de bibliografia fornecida. As sessões práticas consistiram no acompanhamento de tarefas executadas por colaboradores da UEC da KeyPoint.

No dia 5 de setembro de 2011, primeiro dia de estágio, foi ministrada a primeira formação deste plano, pelo formador Pedro Rocha. Foi uma formação focada na organização do Grupo KeyPoint e no organigrama, áreas de atuação e *Standard Operating Procedures* (SOP) da KeyPoint. Este último tema reveste-se de grande importância numa área em que todos os procedimentos a realizar se encontram documentados, devendo ser cumpridos da forma como estão estipulados e globalmente aceites pela organização.

O treino nas SOP da KeyPoint dedicadas à monitorização de estudos decorreu na primeira semana de estágio, entre 5 e 9 de setembro de 2011, tendo funcionado numa base de autoaprendizagem. Esta é uma formação fundamental, e é sempre a primeira a ser efetuada por qualquer novo colaborador da KeyPoint.

A formação em “Investigação Clínica – Conceitos e definições”, ministrada por Inês Moital, decorreu nos dias 19 e 20 de setembro de 2011 tendo uma duração de cerca de oito horas. Foi uma formação dirigida a todos os monitores com menos de um ano de experiência e focou-se nas seguintes temáticas: desenvolvimento do medicamento; tipos de estudos; fases dos ensaios

clínicos; desenho dos estudos; produto investigacional; amostra do estudo; análise estatística; relatório final; e publicações.

Os tópicos abordados permitiram recordar um conjunto de conhecimentos já adquiridos ao longo da formação académica universitária. No primeiro dia foram abordados os conceitos e definições teóricas e no segundo dia foi efetuado, em grupo, um exercício prático. Este baseou-se no desenho de um estudo observacional que visava responder a uma hipotética proposta de um promotor com vista a obter dados atualizados sobre a prevalência da psoríase em Portugal.

No dia 10 de outubro de 2011, teve lugar a formação em BPC. José Costa foi o formador e teve uma duração de três horas, tendo sido abordados os seguintes tópicos: conceitos e enquadramento histórico; responsabilidades da CES; responsabilidades do investigador; responsabilidades do promotor; responsabilidades do monitor; protocolo e adendas de ensaios clínicos; brochura do investigador; e documentos essenciais.

Esta foi uma formação de grande importância para quem se iniciava na monitorização de estudos pois as BPC são o padrão internacional de qualidade ética e científica a seguir no que respeita à condução e registo de estudos que envolvam a participação de seres humanos (15).

A formação em “Estudos Observacionais” teve Rita Lopes como formadora e decorreu no dia 18 de outubro de 2011, tendo duas horas de duração. Esta formação incidiu sobre definição, enquadramento legal, tipos e etapas de um estudo observacional.

Esta foi uma formação que se veio a revelar como das mais úteis, na medida em que a grande maioria dos estudos em que estive envolvido foram observacionais. Mesmo não sendo focada nas questões práticas de monitorização, permitiu perceber todas as etapas de um estudo observacional e a importância que desempenha um monitor em todo o processo.

No dia 20 de outubro de 2011 e com uma duração de três horas teve lugar a formação teórica em “Ensaio Clínicos” para todos os monitores da KeyPoint. Esta formação foi ministrada pelas duas monitoras com mais experiência neste campo. Foram abordados os seguintes tópicos: definição; enquadramento legal; e etapas de um ensaio clínico.

Para além da componente teórica, esta formação teve uma avaliação associada. Esta consistiu na elaboração de uma apresentação em formato *PowerPoint* sobre o protocolo de um ensaio clínico. Foi um trabalho em grupo e que, para além de servir como avaliação final desta formação, a apresentação serviu, posteriormente, como suporte eletrónico utilizado pelos monitores que realizaram as visitas de início deste ensaio nos centros selecionados.

A formação em “Monitorização de Ensaio Clínicos” decorreu nos dias 25 e 26 de outubro de 2011 e teve uma duração aproximada de oito horas. Nesta formação foram focados os seguintes temas: as tarefas do monitor; visitas de início; visitas de acompanhamento; visitas de encerramento; e auditorias e inspeções.

Esta foi uma formação totalmente orientada para os procedimentos a cargo de um monitor. Foi direcionada para monitorização de ensaios clínicos, por ser aquela que mais requer em termos de procedimentos e normas a seguir, no entanto, os conhecimentos transmitidos são igualmente aplicáveis, sempre que adequados, em contexto de monitorização de estudos observacionais. Foi uma formação lecionada, à semelhança da anterior, pelas duas monitoras com mais experiência em ensaios clínicos. Para além de monitores, e pela importância desta temática, nesta formação também estiveram presentes gestores de projeto bem como um elemento da coordenação da UEC da KeyPoint.

Para além das formações que visavam a qualificação como monitor na área da investigação clínica, a KeyPoint proporcionou formações aos novos elementos na empresa na área da estatística, da gestão de dados e da escrita científica. As formações foram ministradas pelas responsáveis de cada uma destas atividades e tiveram uma duração aproximada de uma hora e meia cada. Decorreram entre os meses de novembro de 2011 e janeiro de 2012.

Completando a formação como monitor em dois dos estudos observacionais em que estive envolvido, frequentei, no dia 28 de maio de 2012, uma formação referente ao sistema eletrónico de recolha de dados DATATRAK *eClinical*. Esta formação teve uma duração de três horas, tendo sido a responsável pela UGDE a formadora responsável. O suporte eletrónico DATATRAK *eClinical* é bastante utilizado internacionalmente tanto em ensaios clínicos como em estudos observacionais, sendo a plataforma eletrónica de referência utilizada pela KeyPoint quando pretende utilizar CRD informatizados para os protocolos de estudos que desenvolve. Estando diretamente envolvido em dois estudos que utilizam este suporte, esta formação foi bastante importante para conhecer todas as potencialidades que este *software* oferece, de forma a tirar o melhor proveito possível delas nos procedimentos de monitorização.

2.2. Escrita científica

Uma definição de escrita científica adaptada da *European Medical Writers Association* é que esta se baseia na comunicação clínica e científica de dados e informação, para uma vasta gama de audiências, fazendo uso de ampla variedade de formatos (35). Essa comunicação, por vezes de conteúdos bastante complexos, deve ser feita de forma clara, concisa, credível, completa e convincente (35).

A área da escrita científica tem que combinar o conhecimento científico e a capacidade de pesquisa de informação com o discernimento sobre qual a melhor forma de a apresentar, dirigindo-a da melhor forma para cada público-alvo (35). Assim, a comunicação final de um estudo deve refletir todo um trabalho desenvolvido, constituindo uma, ou mesmo “a” ferramenta fundamental na divulgação dos resultados alcançados. Daí que a qualidade e a clareza da informação divulgada sejam fundamentais para o reconhecimento dos mesmos (36).

Na área da escrita científica, tive oportunidade de colaborar, durante um período de três semanas, entre outubro e novembro de 2011, na redação de um artigo científico, na área da enfermagem oncológica. Este artigo teve por base estudo observacional coordenado pela KeyPoint, num período anterior ao deste estágio.

Para elaborar o artigo, destinado a ser submetido para publicação em revista internacional indexada na área, foi-me entregue um plano de *medical writing* com o tipo de informação a incluir. O texto que redigi envolveu a introdução, metodologia e resultados, bem como alguns tópicos da discussão que seriam desenvolvidos posteriormente pelo promotor.

Antes de iniciar o processo de escrita, analisei as instruções para autores da revista. Foi-me sugerida a leitura de alguns artigos da revista para melhor enquadramento. Posteriormente, procedi à atualização da pesquisa bibliográfica, face ao protocolo do estudo. Foi-me recomendado fazer uso das bases de informação PubMed (37) e UpToDate (38) para obter artigos de referência na área.

A base de dados PubMed foi aquela na qual foi mais centrada a pesquisa, uma vez que aí foi possível encontrar um maior número de artigos relacionados com a temática. O UpToDate é um sistema de conhecimento baseado em evidências. É elaborado e editado por uma comunidade global de 4800 médicos especialistas, para utilização de toda a comunidade médica, e um dos seus objetivos é ajudar na melhor tomada de decisões possível (39). É uma base de dados com grande impacto na comunidade médica.

A realização desta atividade de pesquisa requereu também a utilização de uma ferramenta de gestão de referências bibliográficas. Na KeyPoint, é hábito utilizar o Microsoft Office Word para realizar tal tarefa. No entanto, propus fazer uso do *software* EndNote (versão X5), uma ferramenta bastante mais evoluída e adaptada à gestão de referências para publicações em artigos científicos, o que me foi permitido.

Uma vez realizada a recolha de toda a informação necessária, atuei da seguinte forma:

- a introdução do protocolo do estudo foi atualizada e desenvolvida em termos de conteúdo e referências. Foi focada a epidemiologia e o tratamento do fenómeno em causa, bem como o efeito das intervenções terapêuticas mais utilizadas na prática clínica;
- na metodologia, a informação do protocolo foi complementada com: autorização do estudo pela CNPD e entidades hospitalares, caracterização dos questionários aplicados aos doentes e tipo de análise estatística utilizada no tratamento de dados;
- nos resultados, descrevi a população, os tratamentos utilizados e a evolução do fenómeno em estudo, tendo por base o relatório de estudo da UGDE;
- indiquei alguns aspetos a serem desenvolvidos na discussão pelo promotor, referentes aos resultados mais relevantes e limitações do estudo;
- dado a revista selecionada não requerer estilo específico para as referências bibliográficas, apliquei o estilo “Vancouver”.

Após revisões intermédias com a responsável da área de escrita científica da KeyPoint, no dia 4 de novembro de 2011 entreguei a versão do artigo à gestora do projeto para revisão final e envio ao promotor.

2.3. Ensaios clínicos

A legislação portuguesa define ensaio clínico como “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou analisar a absorção, distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia” (16), transpondo para a ordem jurídica nacional a diretiva europeia n.º 2001/20/CE (14).

A figura 3 representa esquematicamente as principais etapas envolvidas num ensaio clínico, na perspetiva operacional de uma CRO.

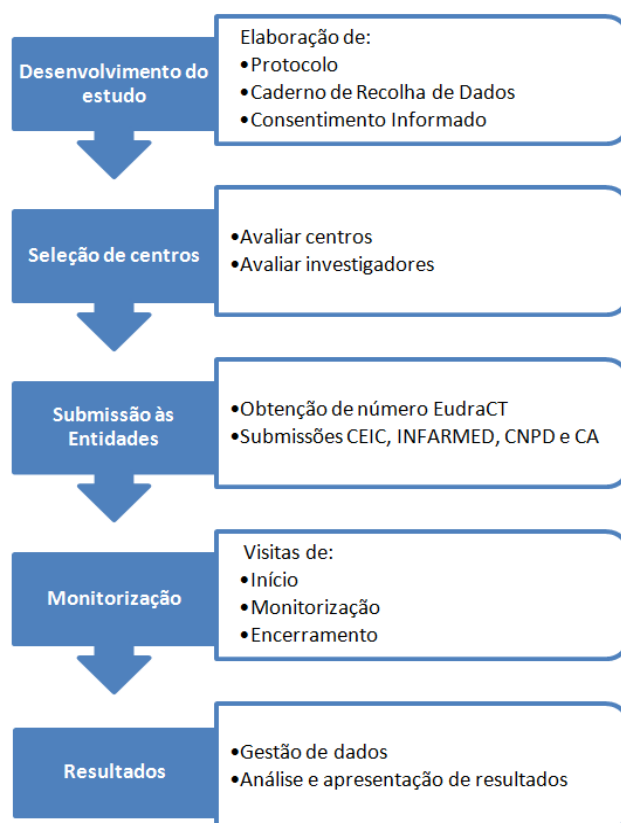


Figura 3 – Principais etapas de um ensaio clínico na perspetiva de uma CRO e respetivos aspetos práticos associados. Adaptada de (40). *Legenda: CEIC - Comissão de Ética para a Investigação Clínica; INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.; CNPD – Comissão Nacional de Proteção de Dados; CA – Conselho de Administração.*

Durante o período de estágio, foi-me concedida a possibilidade de colaborar em duas destas etapas, a submissão às entidades e a monitorização de ensaios clínicos.

2.3.1. Submissão às entidades

De acordo com a tabela 4, para se iniciar um ensaio clínico em Portugal, é necessário obter parecer favorável da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC), autorização da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED), da CNPD e do CA de cada hospital participante. As três primeiras entidades são de âmbito nacional, ao passo que a última é de âmbito local, ao nível de cada hospital.

A submissão de documentos essenciais para estas entidades é um dos momentos cruciais em contexto de ensaio clínico. Cada uma destas entidades possui a sua própria legislação e orientações que têm que ser tidas em atenção.

Durante os últimos dias de setembro de 2011, estive envolvido na submissão do “Pedido de Parecer à CEIC” para a realização de ensaio clínico de fase II, na área da esclerose múltipla, em quatro hospitais portugueses. Este foi um trabalho de equipa, no qual colaboraram três elementos da KeyPoint. Pessoalmente, estive envolvido nas seguintes atividades: estudo das normas/instruções aplicáveis (41, 42); preenchimento da estrutura de pastas para submissão em formato digital, com os elementos informativos requeridos; levantamento dos documentos em falta; e elaboração de documento com lista de ensaios clínicos a decorrer com o mesmo medicamento experimental (41, 42).

Para a elaboração deste último documento fiz uso de duas fontes de informação de referência: *ClinicalTrials.gov* (33), acedido a 27 e 28 de setembro de 2011, e *EU Clinical Trials Register* (43). O *ClinicalTrials.gov* oferece informação atualizada relacionada com ensaios clínicos para uma ampla gama de doenças/condições de saúde. Foi desenvolvido nos Estados Unidos da América pelo *National Institutes of Health* em colaboração com a *Food and Drug Administration*, agência regulamentar para o medicamento. Possui informação sobre mais de 120000 ensaios clínicos realizados num total de 179 países (44). O *EU Clinical Trials Register*, uma base de dados lançada pela Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency*) em 2011, é um registo *online* que permite o acesso à informação relativa aos ensaios clínicos autorizados nos 27 estados membros da União Europeia, bem como na Islândia, Liechtenstein e Noruega. Esta base disponibiliza a informação sobre os ensaios realizados pela indústria e por institutos de investigação, após estes terem sido autorizados (45).

Paralelamente às atividades inerentes à submissão do “Pedido de Parecer à CEIC”, foram iniciados procedimentos de submissão para o “Pedido de Autorização de Ensaio Clínico” ao INFARMED. Nesta etapa, estive envolvido nas seguintes atividades: estudo das instruções aplicáveis (46, 47); preenchimento da estrutura de pastas para submissão em formato digital com os elementos informativos requeridos; e levantamento dos documentos em falta (46, 47).

Procedeu-se também à preparação das submissões aos CA hospitalares nos quais estava prevista a implementação deste ensaio clínico. Para tal foram elaborados os dossiês de submissão segundo as SOP e formulários próprios da KeyPoint.

No âmbito de outro ensaio clínico, na área do mieloma múltiplo, abordei um novo tipo de atividade que, fazendo parte desta etapa de submissão às entidades, é anterior ao momento da preparação e submissão propriamente dita. Nesta situação, tive a oportunidade de participar na elaboração do orçamento total associado ao estudo e na elaboração dos acordos financeiros para dois dos centros portugueses envolvidos.

Para a elaboração do orçamento total, foram tidos em conta o protocolo do estudo, necessário para compreender o desenho do estudo, bem como os procedimentos inerentes a cada momento de avaliação, e a portaria do Ministério da Saúde na qual constam as tabelas de preços a praticar pelo Serviço Nacional de Saúde, bem como o respetivo regulamento (48).

Com estas informações, foi criada uma folha de cálculo, na qual foram inseridos os procedimentos a realizar, de forma qualitativa e quantitativa, e calculado o custo total real por doente no ensaio. Estes dados foram a base para a elaboração dos acordos financeiros específicos para cada centro envolvido neste estudo.

2.3.2. Monitorização

Segundo as *guidelines* internacionais, a monitorização é o ato de supervisionar o progresso de um ensaio clínico (15).

O monitor, enquanto elemento da estrutura do promotor ou atuando em nome deste, é o responsável pelos procedimentos de monitorização (15), com o intuito de garantir o bom funcionamento dos estudos nos centros. Para além de garantir que os estudos são conduzidos, registados e relatados de acordo com o protocolo, com as SOP em vigor, com as BPC e/ou com outros regulamentos ou *guidelines* aplicáveis (15), também se constitui como o principal meio de comunicação entre o promotor e os investigadores.

A realização dos procedimentos de monitorização pretende garantir, sobretudo através das deslocações dos monitores aos centros onde os estudos decorrem, mas também através do acompanhamento remoto efetuado, que (15):

- os direitos e o bem-estar dos doentes estão protegidos;
- os dados recolhidos sobre o estudo são exatos, completos e passíveis de verificação através dos documentos fonte;
- o estudo está a ser conduzido de acordo com o protocolo, as BPC, e com os requisitos regulamentares aplicáveis (15).

De forma a garantir o cumprimento destes tópicos, é necessário que o monitor (15):

- seja devidamente treinado e possua o conhecimento clínico e/ou científico necessário à monitorização;
- esteja familiarizado com os produtos em investigação, protocolo, formulário de CI (e quaisquer outras informações escritas fornecidas aos doentes), SOP do promotor e com as exigências regulamentares aplicáveis (15).

De forma mais específica, são responsabilidades do monitor (15):

- verificar se o investigador principal (IP) possui qualificações e recursos humanos e físicos adequados para a condução segura e apropriada do estudo;
- verificar, para a medicação experimental, que:
 - o tempo e as condições de armazenamento (por exemplo em termos de temperatura) são aceitáveis, e se o fornecimento desta ao centro é suficiente;
 - é fornecida somente aos doentes do estudo e nas doses especificadas pelo protocolo;
 - todas as informações e instruções de uso, manuseamento, armazenamento e devolução são transmitidas aos doentes;
 - a receção, uso e devolução ao centro são processos controlados e documentados adequadamente;
 - a remoção de produtos sob investigação, não utilizados no local do estudo, obedece às exigências regulamentares aplicáveis, e que está de acordo com os requisitos do promotor;
- verificar se o IP cumpre o protocolo e todas as alterações aprovadas ao mesmo, se existirem;
- verificar se o CI foi obtido, por escrito, antes da participação de cada doente no estudo;
- certificar-se que o IP:
 - recebe todos os documentos essenciais e materiais necessários para a condução apropriada do estudo e para o cumprimento das exigências regulamentares aplicáveis;
 - e restante equipa estão adequadamente informados sobre o estudo;
 - e restante equipa estão a desempenhar as funções especificadas de acordo com o protocolo, e certificar-se que tais funções não são delegadas a pessoas não autorizadas;
 - admite somente no estudo doentes que cumprem os critérios de elegibilidade;
- reportar o número de doentes recrutados;
- verificar se documentos fonte e demais registos pertinentes ao estudo são exatos, completos, se encontram atualizados e estão devidamente arquivados;
- verificar se o IP fornece todos os documentos solicitados, e se estes são exatos, completos, legíveis, se encontram datados, identificam o estudo e são entregues com a necessária antecedência;
- verificar a exatidão e o total preenchimento dos dados nos CRD, confrontando-os com a informação constante nos documentos fonte e em demais registos relacionados com o estudo. Especificamente, o monitor deve verificar, nos CRD, se:

- os dados requeridos pelo protocolo são preenchidos com exatidão e são coerentes com os constantes nos documentos fonte;
- quaisquer modificações às doses ou terapêuticas se encontram bem documentadas;
- os eventos adversos, medicações concomitantes e doenças intercorrentes são relatadas de acordo com o protocolo;
- as faltas dos doentes a visitas requeridas por protocolo e a estudos e exames não realizados são devidamente descritas;
- todas as retiradas e desistências de doentes incluídos no estudo se encontram relatadas e justificadas;
- informar o IP sobre a ocorrência de erros, omissões, ou ilegibilidade nos CRD. Nessas situações, o monitor deve certificar-se que as correções apropriadas, adições ou anulações de dados são efetuadas, datadas, justificadas e assinadas por um elemento da equipa de estudo autorizado a tal;
- verificar se todos os eventos adversos são relatados dentro do prazo estipulado pelas BPC, protocolo, CES, promotor, e demais exigências regulamentares aplicáveis;
- aferir se o IP mantém os documentos essenciais;
- comunicar desvios ao protocolo, SOP, BPC, e demais exigências regulamentares ao IP, e tomar as devidas providências por forma a prevenir a recorrência dos mesmos (15).

Naquilo que respeita à etapa da monitorização, tive contacto com outro ensaio clínico na área dos sarcomas dos tecidos moles, do qual atualmente faço parte como monitor. Este é um ensaio promovido pelo *Grupo Español de Investigación en Sarcomas*, estando a decorrer em dois centros em Portugal.

No início do mês de outubro de 2011, decorreu a abordagem inicial a este ensaio, na qual foquei, inicialmente, a sinopse e o cronograma, e seguidamente o restante protocolo e apresentações do mesmo, que haviam sido feitas para as visitas de início nos centros.

Como monitor deste ensaio clínico realizei e/ou participei em visitas de monitorização e na elaboração de:

- suporte informático, na forma de apresentações em *PowerPoint*, de apoio às equipas de estudo nos centros participantes sobre:
 - critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST);
 - eventos adversos e farmacovigilância;
- “cartão do doente” com indicações úteis para o doente sobre os procedimentos do estudo e próximas deslocações ao centro;
- cartão identificativo para colocação no processo clínico do doente, alertando para a sua participação no estudo;
- cartas para CEIC e INFARMED referentes a:
 - notificação de alteração não-substancial, decorrente da elaboração e implementação do “cartão do doente”;

- versão atualizada da brochura do investigador;
- formulários de apoio ao estudo;
- dossiês individuais de doente.

A tabela 6 resume as tarefas que desempenhei durante as visitas de monitorização. As visitas aí mencionadas foram efetuadas no âmbito do processo de formação como monitor de ensaios clínicos; como tal, estive sempre acompanhado pelo monitor responsável pelos centros em questão.

Tabela 6 – Resumo das atividades efetuadas nas visitas de monitorização acompanhadas em ensaio clínico na área dos sarcomas dos tecidos moles.

Centro	Data	Atividades efetuadas
Centro 1	18/11/2011	Apresentação do estudo aos elementos do serviço de radiologia que, por indisponibilidade, não puderam estar presentes na visita de início; Avaliação das dificuldades de recrutamento; Motivação da equipa.
	06/01/2012	Reunião com <i>study coordinator</i> para análise do dossiê do investigador e levantamento de documentos em falta; Avaliação das dificuldades de recrutamento; Entrega dos “cartões do doente”, dos formulários de apoio ao estudo e dos dossiês individuais dos doentes; Motivação da equipa.
Centro 2	29/11/2011	Análise do dossiê do investigador e levantamento de documentos em falta; Motivação da equipa.
	05/12/2011	Preparação da entrada do primeiro doente no estudo; Revisão dos procedimentos inerentes à avaliação inicial junto da coinvestigadora que obteve o CI.
	17/02/2012	Verificação das condições de armazenamento do medicamento experimental; Contabilização da medicação recebida.

Fazendo igualmente parte do programa de formação como monitor, tive oportunidade de acompanhar, embora sem intervenção, a visita de início de um ensaio clínico na área dos linfomas, promovido pelo *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte - Recherche Clinique*. Nesta visita, realizada no final de outubro de 2011, acompanhei os seguintes procedimentos efetuados pelo monitor responsável:

- revisão do protocolo do estudo;
- apresentação do CI e CRD e explicação para correto preenchimento de ambos;

- treino da equipa na base de dados eletrónica do estudo e pedido de credenciais de acesso;
- revisão das BPC;
- análise das expetativas para o recrutamento de doentes;
- preenchimento dos formulários do estudo – definição dos elementos da equipa no centro e suas responsabilidades, e registo de visitas.

3. Experiência monodisciplinar – estudos observacionais

Durante os nove meses de estágio curricular na KeyPoint, os estudos observacionais foram a área na qual estive mais diretamente envolvido, pois a coordenação da UEC considerou ser esta a melhor forma de adaptação ao contexto da investigação clínica. Duas linhas de razão fundamentaram esta opção. Em primeiro lugar, grande quota do total de projetos a cargo da KeyPoint está associada a este tipo de estudos. Em segundo lugar, pelo facto da monitorização da maioria dos estudos observacionais ser, comparativamente com a dos ensaios clínicos, menos exigente metodologicamente, uma vez não estar envolvida a toma de medicação experimental ou outra qualquer intervenção no doente para além da prática clínica habitual.

A tabela 7 lista e caracteriza sumariamente os estudos observacionais nos quais estive envolvido durante o período de estágio. Num total de 12 estudos, participei como monitor em oito deles, tendo colaborado em outros quatro estudos de forma pontual, sem responsabilidades de monitor do estudo. Nos estudos em que participei como monitor, fui/sou o monitor responsável por dois a dez centros de investigação por estudo. Em alguns casos, sou responsável por todos os centros envolvidos no estudo (tabela 7, estudos 3, 4 e 6), noutros sou responsável por vários centros, mas num universo mais ou menos alargado. No que respeita às áreas terapêuticas, a oncologia é a área em que acumulei mais experiência, quer pelo envolvimento em estudos diferentes, quer pela responsabilidade como monitor em parte significativa dos centros de investigação em apreço para cada estudo.

Um estudo observacional, desde que é idealizado até ser finalizado, passa por uma série de etapas. Em seguida, descrevo em detalhe, para cada etapa, as atividades nas quais estive envolvido. A tabela 8 resume o conjunto de atividades e tarefas desempenhadas em cada etapa de um estudo observacional durante o estágio na KeyPoint.

Tabela 7 – Participação em estudos observacionais durante o período de estágio.

Estudo	Promotor	Área terapêutica	Centros como monitor (n.º total de centros)	Envolvimento temporal
1	Merck	Endocrinologia (Diabetes)	0 (3)	set.2011
2	Sanofi-Aventis	Endocrinologia (Obesidade)	0 (15)	set.2011
3	Roche	Oncologia (Gastro)	6 (6)	desde set.2011
4	Menarini	Cardiologia (Angina)	3 (3)	desde set.2011
5	Sanofi-Aventis	SNC (Esclerose Múltipla)	0 (10)	out. – nov.2011
6	MSD	Infeciologia	2 (2)	nov.2011 – abr.2012
7	Sanofi-Aventis	Oncologia (Mama)	2 (52)	desde jan.2012
8	GECP	Oncologia (Pulmão)	4 (8)	desde jan.2012
9	GECP	Oncologia (Pulmão)	3 (7)	desde jan.2012
10	GECP	Oncologia (Pulmão)	5 (9)	desde jan.2012
11	MSD	Ginecologia (Contraceção)	10 (68)	desde fev.2012
12	SPEDM	Oncologia (Endócrino)	0 (13)	jun.2012

Legenda: abr – abril; fev- fevereiro; GECP - Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão; jan – janeiro; jun – junho; MSD - Merck Sharp & Dohme; nov – novembro; out – outubro; set – setembro; SNC – Sistema Nervoso Central; SPEDM – Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.

Tabela 8 – Atividades e tarefas desempenhadas em cada estudo.

	Estudos											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Elaboração dos documentos essenciais				X								
Submissão à CNPD	X											
Avaliação e seleção de centros e investigadores											X	
Visita de apresentação			X									
Submissão às entidades hospitalares			X	X						X	X	X
Visita de Início			X	X						X	X	
Acompanhamento			X	X		X	X	X	X	X	X	
Visita de Encerramento					X	X				X		
Arquivo de Dados		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

3.1. Elaboração dos documentos essenciais

O ponto de partida de um estudo observacional passa pelo desenvolvimento da documentação base. É necessário ir de encontro às expectativas e especificações definidas pelo promotor. Do conjunto de documentos essenciais de um estudo constam: sinopse e protocolo; CI; e CRD/lista de variáveis.

Ao mesmo tempo, deve ser elaborada a proposta de custos e o respetivo calendário de pagamentos. Tudo isto deve ser feito em contacto permanente com o promotor, para que as expectativas, de ambos os lados, não saiam goradas.

A minha experiência nesta fase “embrionária” de um estudo observacional foi residual, tendo apenas colaborado durante uns dias de dezembro de 2011 na elaboração de adenda ao protocolo inicial do estudo da Menarini (estudo 4, tabela 7). Esta foi elaborada de forma a refletir uma mudança nos critérios de elegibilidade da população a recrutar.

Nos diversos estudos em que estive envolvido ao longo do estágio, foi-me possível ter contacto com duas realidades distintas em termos de documentos essenciais. Por um lado, fui monitor em estudos internacionais desenvolvidos por indústrias farmacêuticas multinacionais, com protocolos extensos, muito desenvolvidos, e CI com diversos subconsentimentos para cada situação específica. Fui também monitor em estudos de âmbito nacional nos quais os documentos essenciais foram desenvolvidos por elementos do Grupo KeyPoint. Aqui, os documentos essenciais são mais pequenos, sobretudo em termos de protocolo, mais simples e de mais fácil entendimento, sem no entanto perder o rigor científico e ético exigido pelas entidades.

3.2. Submissão à CNPD

Durante o primeiro mês de estágio, participei no processo de submissão de um estudo observacional da Merck à CNPD (estudo 1, tabela 7), acompanhando e colaborando no preenchimento do formulário eletrónico. No entanto, não tive oportunidade de seguir o processo de acompanhamento da aprovação junto da CNPD.

3.3. Avaliação e seleção de centros e investigadores

Esta é uma etapa na qual o promotor do estudo, ou alguém por este designado, faz um contacto exploratório com o potencial investigador ou diretor de serviço hospitalar (DS) selecionado, de forma a avaliar a disponibilidade e interesse para aquele centro e/ou médico participar num determinado estudo.

O número, a localização e o centro em si, bem como o IP a contactar depende de vários fatores:

- número de centros previsto no protocolo;
- número total de doentes a recrutar;
- prevalência total e regional da condição ou doença requerida;
- centros e/ou IP indicados pelo promotor;
- requisitos específicos de cada centro;
- estimativa para tempo de aprovação de cada centro;
- boas experiências anteriores com o centro e/ou IP.

Durante os meses de fevereiro e março de 2012, colaborei ativamente no processo de seleção de centros e investigadores do estudo da MSD na área da ginecologia (estudo 11, tabela 7). Este estudo tem a particularidade de surgir no seguimento dos resultados obtidos com um estudo anterior, do mesmo promotor, implementado pela KeyPoint. Para este novo estudo, partiu-se para a seleção dos centros, tendo por base os melhores centros, isto é, os que mais recrutaram no estudo anterior. Sendo esta uma possibilidade no que respeita à seleção de centros, na maioria dos casos, é o promotor que, à partida, decide quais os centros e os IP a incluir em cada estudo. Aí, a CRO poderá ser também chamada a dar o seu contributo perante o cenário apresentado pelo promotor, ou, em contrapartida, ser meramente responsável por colocar em prática essas indicações.

Utilizando a estratégia definida pelo gestor de projeto, efetuei o contacto exploratório com cinco desses centros através dos respetivos DS. No primeiro contacto com os centros, geralmente através de *email*, foram transmitidas informações genéricas sobre o estudo, bem como enviado o acordo de confidencialidade, para a tomada de decisão sobre a viabilidade da realização do mesmo no centro. Após resposta positiva para participação, e assinatura do acordo de confidencialidade pelo investigador, o passo seguinte baseou-se na aplicação de um questionário de exequibilidade para avaliar as condições do centro. De forma genérica, as questões efetuadas focaram-se no seguinte:

- identificação dos investigadores disponíveis para participar no estudo;
- condições do centro de investigação:
 - logística: local seguro para guardar/arquivar documentos, ligação à Internet (premissa básica para as situações nas quais o CRD é de preenchimento eletrónico), tipo de processo clínico existente (papel vs eletrónico vs misto), entre outros;
 - recursos humanos suficientes e com disponibilidade;
- capacidade de recrutamento e de seguimento de doentes;
- condições para o monitor efetuar o trabalho de acompanhamento;
- normas e funcionamento interno da CES e do CA, e respetivo impacto no processo de submissão;
- existência de requisitos e formulários próprios para elaborar o acordo financeiro.

Dependendo das respostas às questões colocadas, os centros foram ou não selecionados para participarem neste estudo.

3.4. Visita de apresentação

Em algumas ocasiões, os estudos chegam à KeyPoint com centros e IP previamente definidos pelo promotor. Nessas circunstâncias, fica a cargo da KeyPoint realizar um outro tipo de procedimento denominado de “visita de apresentação”.

Estas visitas substituem, em parte, o que não é feito pelo promotor no que diz respeito à indagação sobre condições e funcionamento do centro. Por regra, o promotor sabe que, por exemplo, determinado centro possui um equipamento da sua marca e, por esse motivo, o centro fica automaticamente selecionado para aquele estudo onde esse equipamento terá que ser utilizado. O promotor faz um contacto inicial com os IP demonstrando o interesse na participação desse centro no estudo, no entanto, mais nenhum trabalho de prospeção é realizado. Essa incumbência fica então a cargo da CRO.

As visitas de apresentação têm como objetivo principal fazer a apresentação do projeto aos investigadores/equipa de estudo. Outro ponto associado a este tipo de visitas prende-se com a solicitação de assinaturas para toda a documentação necessária à submissão do estudo às entidades hospitalares.

Em termos de experiência, realizei no mês de janeiro de 2012 uma visita de apresentação do estudo da Roche na área da oncologia (estudo 3, tabela 7). Nesta visita, a minha atuação focou quatro grandes tópicos:

- apresentação e discussão do estudo, no que respeita a: *rationale*, objetivos, desenho, duração, população a recrutar, critérios de inclusão e exclusão, procedimentos, dados a recolher, e análise estatística;
- definição da equipa de coinvestigadores a colaborar no recrutamento de doentes;
- metodologia de implementação do estudo: definição de questões de carácter prático entre os diversos serviços hospitalares envolvidos, de forma a potencializar o recrutamento de doentes e a facilitar o fluxo de informação entre as partes envolvidas;
- solicitação de assinaturas para a documentação necessária à submissão do estudo.

No final de cada visita de apresentação, cabe ao monitor elaborar o respetivo relatório da visita. Em consequência do relatório, o monitor deverá contactar o IP para dar a conhecer situações que tenham ficado pendentes e que necessitem de ser resolvidas a curto prazo.

3.5. Submissão às entidades hospitalares

Por vezes não é necessário ou não é possível realizar visitas de apresentação. Nessas ocasiões, toda a documentação regulamentar é apresentada, discutida, preenchida e enviada de volta pelos IP via *email* e/ou fax, avançando-se diretamente para a submissão às entidades hospitalares – CES e CA. Foi esta a situação que experienciei no estudo da MSD na área da ginecologia (estudo 11, tabela 7).

Fazendo uma evolução temporal das atividades envolvidas na submissão deste estudo às entidades hospitalares dos diversos centros envolvidos, podem ser definidos os seguintes momentos:

3.5.1. Recolha da documentação necessária junto dos IP e DS envolvidos

Após o DS avançar com o nome do potencial IP para o estudo, foi estabelecido contacto telefónico e/ou via *email* com esse elemento. Nesta fase, foi lembrado o estudo, questionou-se sobre possíveis coinvestigadores e, especialmente, foram apresentados os documentos necessários à submissão para posterior assinatura. Paralelamente ao contacto com a parte médica, foi realizado o contacto com a parte administrativa do hospital, de forma a obter os dados necessários à elaboração do acordo financeiro; outro dos intuitos foi perceber como decorre internamente o processo de aprovação de estudos pelas entidades locais. Alguns hospitais, sobretudo aqueles que constituem os grandes centros hospitalares, possuem os seus próprios formulários e fazem menção que estes sejam utilizados, sendo tal condição *sine qua non* para a evolução do processo de submissão e aprovação interna. Esses formulários geralmente dizem respeito a modelos próprios de acordo financeiro, requerimentos para CA e/ou CES e folhas de rosto/apresentação do estudo. Nestas situações, foi necessário preencher e recolher assinaturas tanto para os formulários próprios do promotor como para os do hospital.

3.5.2. Elaboração do dossiê de submissão

Uma vez na posse de toda a documentação necessária e aplicável aos requisitos de cada centro, devidamente preenchida e assinada, procedeu-se à construção dos dossiês de submissão. De uma forma geral, um dossiê de submissão é constituído pelos seguintes documentos:

- lista de contactos – responsável do promotor, IP e equipa da KeyPoint envolvida;
- requerimentos - dirigidos à CES, ao CA e, quando aplicável, aos gabinetes envolvidos na investigação científica;
- autorização do DS;
- *Curriculum Vitae* do IP;
- exemplar do protocolo;

- exemplar do CRD ou da lista de variáveis;
- exemplar do CI;
- vários exemplares (normalmente três) do acordo financeiro.

3.5.3. Entrega e encaminhamento do dossiê de submissão

Consoante o hospital ou centro hospitalar em causa, é diferente o local de entrega do dossiê e o encaminhamento que este terá. Deparei-me com as seguintes situações:

- submissão ao CA – dossiê encaminhado para a CES para ser apreciado por esta, sendo posteriormente devolvido ao CA para ser avaliado por este;
- submissão à CES – apreciado por esta e, posteriormente, encaminhado para o CA para avaliação final;
- submissão em simultâneo ao CA e CES – é necessário elaborar 2 dossiês, no entanto, o CA só se pronuncia após apreciação da CES;
- submissão a gabinetes de investigação especializados – primeiro avaliado por estes antes de ser enviado para apreciação da CES e, posteriormente, CA.

3.5.4. Acompanhamento do processo de apreciação/aprovação

Uma vez submetido o estudo à entidade hospitalar responsável, coube aos elementos da KeyPoint envolvidos nestas atividades estabelecer contactos regulares com os centros para acompanhar a evolução do processo de apreciação/aprovação. Consoante o local onde se encontrava o dossiê, a frequência do contacto era adaptada, uma vez que, por norma, as CES reúnem mensalmente, ao passo que os CA reúnem semanalmente.

Estando os estudos em constante evolução e não sendo estanques quando é finalizada a primeira versão dos documentos essenciais, é bastante frequente fazerem-se adendas ao protocolo e novas versões do CI enquanto decorrem os processos de submissão a nível hospitalar. Quando tal acontece, é necessário submeter ou notificar essas alterações, dependendo da relevância das mesmas, às entidades hospitalares. O mesmo se aplica já num período pós-aprovação. No entanto, no estudo que serve de base para a explicação desta etapa (estudo 11, tabela 7) tais situações não ocorreram.

3.5.5. A obtenção da aprovação

O último passo desta etapa da submissão é a receção do ofício confirmando que o estudo foi aprovado pela CES e pelo CA do centro de investigação, acompanhado por um exemplar do acordo financeiro assinado por todas as partes envolvidas (IP, CA e promotor).

A partir desse momento, estão reunidas todas as condições para se efetivar a visita de início, de forma a iniciar o estudo no centro.

3.6. *Visita de início*

Esta reunião tem que ser preparada com alguma antecedência, para que seja possível que nela estejam presentes, se não todos, grande maioria dos elementos que vão estar envolvidos no estudo, no centro de investigação. Para tal, torna-se necessário conjugar agendas pessoais e profissionais. Em diversas situações, isto implica que nem sempre se consegue fazer a marcação desta visita com a brevidade desejada.

Antes da visita, o monitor deve efetuar uma revisão do protocolo e adendas, se existirem, do CRD, dos procedimentos do estudo, do relatório da visita de apresentação, caso tenha sido realizada, e do ponto de situação geral do estudo e do centro. É fundamental conhecer o estudo em profundidade e todos os procedimentos a ele associados.

Durante o período de estágio, tive oportunidade de realizar visitas de início de quatro estudos, dois na área da oncologia (estudos 3 e 10, tabela 7), um em cardiologia (estudo 4, tabela 7) e um na área de ginecologia (estudo 11, tabela 7). Nenhuma delas foi igual, nem no que respeita à preparação, nem à reunião em si mesma, com os investigadores.

Aquando da preparação do dossiê do investigador, podem surgir diferenças significativas. Tanto é possível a KeyPoint receber os dossiês já prontos, de acordo com as SOP e utilizando formulários do promotor, como ser a KeyPoint a construir os dossiês, de acordo com os seus procedimentos e formulários. De igual forma, a apresentação do estudo, normalmente em formato *PowerPoint*, que é feita aquando da visita, pode chegar já elaborada pelo promotor e com indicações expressas para esta ser usada tal qual foi enviada, como ficar a cargo da KeyPoint (através do gestor do projeto ou do monitor) a elaboração da mesma e aprovação junto do promotor. Nos três estudos em que estive envolvido em visitas de início pude experimentar todas estas situações.

No caso concreto da última situação citada, fui responsável por elaborar a apresentação da visita de início do estudo da Roche na área da oncologia (estudo 3, tabela 7). Estas apresentações são elaboradas de acordo com o protocolo do estudo, devendo também dar ênfase a outro tipo de situações, como sejam:

- procedimentos de obtenção de CI;
- plano de acompanhamento;
- metodologia de verificação de documentos fonte;
- BPC;
- contactos da equipa da KeyPoint.

3.6.1. Dossiê do investigador

Num estudo observacional, toda a informação e documentação necessária para o início do mesmo encontra-se compilada no *Investigator Master File*, mais vulgarmente conhecido como dossiê do investigador. Deste, usualmente, fazem parte:

- lista de contactos atualizada do promotor, KeyPoint (gestor e monitor) e IP;
- formulário com os elementos que constituem a equipa do estudo e com as responsabilidades de cada qual;
- protocolo do estudo e, no caso de existirem, adendas ao mesmo;
- página de assinaturas do protocolo, na qual o IP demonstra a sua concordância com o estudo;
- exemplares do CRD ou lista de variáveis;
- acordo de confidencialidade;
- autorizações das autoridades regulamentares envolvidas – CNPD, CES e CA (e, caso aplicável para o centro, do gabinete de investigação);
- autorização do DS onde o estudo irá decorrer;
- acordo financeiro assinado por todas as partes;
- *curriculum vitae* do IP e restante equipa;
- exemplares do CI;
- formulários para registar os doentes avaliados e os doentes incluídos no estudo;
- formulário para registar as visitas dos monitores ao centro;
- correspondência entre promotor-KeyPoint-centro.

3.6.2. Condução da visita

Numa visita de início, estão geralmente contemplados os seguintes tópicos:

- apresentação e discussão do estudo, em termos de: *rationale*, objetivos, desenho, duração, população a recrutar, critérios de inclusão e exclusão, processo de obtenção de CI, procedimentos, e dados a recolher;
- constituição da equipa do estudo (se aplicável, caso esta ainda não esteja completamente definida);
- definição de:
 - fluxo de informação entre os elementos da equipa;
 - responsáveis pela obtenção de CI (sobretudo quando existem diversos serviços hospitalares a participar);
 - responsáveis pelo preenchimento dos CRD;
- entrega da documentação necessária para iniciar o estudo, na qual se inclui o dossiê do investigador e explicação dos formulários que nele constam.

Em termos práticos de condução da visita, nem todas se desenrolam da mesma forma e segundo o mesmo padrão. O número de elementos presentes, o espaço e as condições tecnológicas à disposição, as personalidades dos elementos que constituem a equipa, o à-vontade que demonstram perante o estudo e todos os procedimentos nele envolvidos, e a receção e abordagem aos elementos que se deslocam ao centro para proceder ao início do estudo, são fatores a ter em nota de consideração como possíveis condicionantes do normal decorrer destas reuniões.

Por experiência, idealmente, e de forma a melhor rentabilizar o tempo investido na reunião e as informações que é necessário transmitir, os seguintes itens devem estar reunidos:

- todos os elementos que façam/farão parte da equipa de estudo devem estar presentes;
- o espaço deve ser adequado e ter a tecnologia necessária (por exemplo, para projetar a apresentação ou para aceder a conteúdos como as bases de dados eletrónicas);
- o IP ter, pelo menos, os procedimentos fundamentais do estudo assimilados;
- o IP demonstrar real interesse e motivação em participar no estudo e ter disponibilidade para o recrutamento de doentes e para o acompanhamento que terá que prestar ao estudo;
- a equipa de investigadores estar motivada e ter disponibilidade para que a reunião se efetive de uma forma calma, com tempo para questões, respostas, e definir situações de carácter prático, fundamentais para o normal decorrer do estudo.

A partir do momento em que se dá por finalizada uma visita de início, considera-se que o estudo se encontra oficialmente iniciado e que estão reunidas todas as condições para que os doentes comecem a ser recrutados.

Por último, cabe ao monitor elaborar o respetivo relatório da visita. Em consequência do relatório, o monitor deverá contactar o IP, por escrito através de *follow-up letter* ou *email*, para dar a conhecer situações que tenham ficado pendentes e que necessitem de ser resolvidas a curto prazo, antes da primeira visita de acompanhamento.

3.7. Acompanhamento

O acompanhamento que é feito a um estudo por parte da equipa de monitores da KeyPoint desdobra-se em dois momentos: contacto telefónico e/ou via *email* e contacto presencial.

Cada estudo possui as suas particularidades em termos de acompanhamento, devendo estas estar definidas na proposta de custos associada. Neste sentido, a atuação dos monitores tem que ir de encontro ao que está contratualizado com o promotor de cada estudo. Por regra, o acompanhamento por *email* sobrepõe-se ao telefónico, e este ao presencial.

3.7.1. Contacto via *email* e telefónico

Esta é a forma mais regular para estabelecer contacto entre o IP e respetiva equipa e os elementos da KeyPoint envolvidos no estudo. Tenta-se, sempre que possível, realizar, em primeira instância, o contacto por *email*. Quando tal não é viável, pela urgência da situação ou pela ausência de respostas, a regra é avançar para contacto telefónico.

A forma como estes contactos se vão desenrolando depende muito do tipo de investigador em causa e da disponibilidade que este apresenta. No entanto, e generalizando, cabe ao monitor durante o contacto efetuado com o IP, obter informações sobre as seguintes questões:

- cumprimento dos procedimentos definidos pelo protocolo;
- existência de dúvidas e problemas no centro;
- cumprimento dos critérios de inclusão e exclusão para os doentes recrutados;
- existência de eventos adversos;
- aferir o seguimento de doentes e a adesão dos doentes aos procedimentos do estudo;
- existência de potenciais dificuldades de recrutamento;
- existência de novos elementos na equipa do estudo.

Para além de recolher informações sobre a forma como decorre o estudo, os contactos telefónicos podem revestir-se de grande potencial, uma vez que, comparativamente com o *email*, permitem maior interação. Nesse sentido, os contactos telefónicos são o meio de excelência para discutir meios alternativos para ultrapassar dificuldades que possam existir e, sobretudo, para motivar a equipa de estudo de forma a potencializar o recrutamento de doentes e a qualidade dos dados recolhidos.

Para qualquer tipo de contacto efetuado é crucial o registo do mesmo. Na KeyPoint, uma regra informal é que “o que não está escrito, não existiu”. Tal regra permite a salvaguarda dos envolvidos e a adequada transmissão da informação a outros elementos que integrem a equipa.

Em todos os estudos observacionais nos quais estive responsável por um ou mais centros participantes, estabeleci contactos regulares, via *email* e telefónico, com as respetivas equipas de estudo.

3.7.2. Contacto presencial – visitas de acompanhamento

As visitas de acompanhamento são fundamentais para o sucesso de um estudo. São o meio através do qual o monitor perceciona a forma como está a decorrer o estudo num determinado centro. Durante o período de estágio, realizei visitas de acompanhamento no âmbito de seis estudos observacionais.

Estas visitas são feitas de acordo com o plano de acompanhamento definido, à partida, para cada estudo. Dependendo do orçamento total do promotor para o estudo, da duração do estudo e do

tipo de dados a recolher, o número de visitas presenciais é ajustado. Por exemplo, no estudo da Roche (estudo 3, tabela 7), com um período de recrutamento de cerca de seis meses estavam contratualizadas duas visitas para cada centro, ao passo que, para um dos estudos do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão (GECP) (estudo 8, tabela 7), também com cerca de seis meses para recrutamento de doentes, o orçamento não contemplava qualquer visita de acompanhamento. Vivenciei também situações em que existe orçamento para deslocações aos centros mas que não está definido qualquer plano de acompanhamento presencial. Nessas situações, a primeira visita deverá ocorrer até duas semanas após a inclusão do primeiro doente, ou, até seis a oito semanas após a visita de início. As visitas subsequentes deverão ocorrer num intervalo que não deverá ultrapassar as seis a oito semanas. Esta calendarização foi por mim ajustada consoante as taxas de recrutamento de doentes em cada centro participante.

Cabe ao monitor, antes da visita, dar a conhecer ao IP e restante equipa qual a finalidade da mesma. Em termos práticos, é possível diferenciar as visitas de acompanhamento em três tipos:

- visita de verificação de documentos fonte;
- visita de apoio logístico;
- visita de motivação.

Em muitas situações é possível efetuar as três atividades numa única visita. Nas visitas de acompanhamento, enquanto monitor tive a oportunidade de:

- verificar se os doentes estão corretamente incluídos no estudo;
- proceder à verificação dos CI;
- proceder a verificação dos documentos fonte, verificando se o preenchimento do CRD é realizado de forma correta, exata e completa;
- verificar se foram registados e reportados eventuais eventos adversos;
- apoiar no preenchimento dos CRD e resolução de *queries*;
- recolher os CRD, no caso destes serem em papel;
- verificar se estão a ser cumpridos todos os procedimentos definidos pelo protocolo do estudo;
- avaliar a adesão dos doentes aos procedimentos do estudo;
- verificar se os dossiês do estudo estão completos e atualizados;
- apoiar no preenchimento dos formulários do estudo;
- verificar a forma como se encontram arquivados os dados do estudo;
- verificar se existem novos elementos na equipa do estudo e, em caso de existirem, realizar o treino no protocolo e no CRD a esses elementos;
- avaliar a existência de dúvidas / problemas no centro;
- rever possíveis dificuldades de recrutamento e discutir com a equipa do estudo meios alternativos para as ultrapassar;
- verificar se as condições do centro e dos equipamentos envolvidos permitem a normal execução do estudo;

- motivar a equipa para o recrutamento, para o cumprimento de prazos e para a necessidade dos dados obtidos serem completos e de qualidade.

Deste conjunto de situações, pela importância que têm para o trabalho de um monitor, merecem especial destaque a verificação dos CI e a verificação dos documentos fonte.

Qualquer doente recrutado para um estudo de investigação científica tem que dar o consentimento por escrito, com a sua assinatura e data da mesma, como autoriza a sua participação. Sobre esta situação, as BPC da ICH (15) são bem explícitas: “Antes de iniciar a sua participação no estudo, o doente, ou o seu representante legal, deve assinar e datar pessoalmente o formulário de consentimento informado, o qual deve também ser assinado pelo profissional de saúde que conduziu a argumentação”. Só com um CI devidamente assinado e datado pelas partes (doente e investigador) é que um doente poderá ser incluído num estudo.

No que respeita aos documentos fonte, são estes que permitem concluir se os doentes cumprem com os critérios de elegibilidade definidos no protocolo do estudo. Segundo as BPC (15), estes documentos, nos quais se englobam, entre outros, o processo clínico do doente, os relatórios de consultas ou os resultados de exames complementares de diagnóstico, servem para “documentar a existência do doente e substanciar a integridade dos dados de estudo coletados”. Nesse sentido, e a não ser que exista informação em contrário no contrato celebrado com o promotor, far-se-á a monitorização a 100% de todas as variáveis de todos os CRD, confrontando-os com os documentos fonte. É o procedimento da verificação de documentos fonte que garante que os dados recolhidos são verdadeiros, fiáveis e de qualidade.

Finalizada a visita, cabe ao monitor elaborar o respetivo relatório da visita. Posteriormente, o monitor deverá contactar o IP para dar a conhecer situações que tenham ficado pendentes e que necessitem ser resolvidas a curto prazo, antes da próxima deslocação ao centro.

3.8. Visita de encerramento

As visitas de encerramento configuram, em termos práticos, a última etapa de um estudo observacional num centro de investigação. Após a realização destas, os estudos declaram-se oficialmente encerrados.

Durante o período de estágio tive possibilidade de efetuar as visitas de encerramento de dois estudos, um da MSD na área da infeciologia (estudo 6, tabela 7) e outro do GECP na área da oncologia (estudo 10, tabela 7). No âmbito do primeiro, participei em duas visitas: a primeira delas acompanhando, servindo como formação, e a segunda já como monitor autónomo. No âmbito do estudo do GECP, as quatro visitas realizadas foram como monitor responsável.

As razões mais usuais para o encerramento do estudo nos centros são:

- estudo completo;

- solicitação do IP, por impossibilidades pessoais ou associadas ao centro;
- problemas no recrutamento de doentes;
- violações contantes e graves ao protocolo;
- cancelamento do estudo pelo promotor.

De entre estas, a situação mais comum é quando o estudo está completo. No entanto, para o estudo do GECP, as visitas de encerramento ocorreram após o cancelamento do estudo por parte do promotor.

Para se efetivar uma visita de encerramento quando o estudo está completo, isto é, no fim do período de acompanhamento de todos os doentes incluídos no centro, é necessário garantir que todos os CRD estão preenchidos na sua totalidade, não restando qualquer discrepância por resolver, e que todas as cópias destes se encontram no centro. Quando se trata de CRD eletrónicos, a questão das cópias não se coloca, no entanto, é necessário assegurar que a base de dados está “limpa”, com todas as discrepâncias existentes resolvidas por parte do IP ou elemento da equipa responsável pelo preenchimento da base de dados.

Paralelamente à situação dos CRD, as visitas de encerramento só deverão ocorrer depois de ter sido efetuado o pagamento ao centro, de acordo com o contrato financeiro inicialmente estabelecido. No entanto, o cumprimento desta questão não é condição *sine qua non* para a efetivação da visita. É também possível os centros receberem a compensação pelo trabalho prestado posteriormente à visita, desde que, assim que o pagamento seja efetuado, tal situação seja notificada às entidades hospitalares (CA e CES) e ao IP.

No estudo da Sanofi-Aventis em esclerose múltipla (estudo 5, tabela 7) estive diretamente envolvido nos procedimentos de pedido de emissão de faturas aos centros. Só após receção das mesmas no promotor é que os pagamentos serão efetuados por este aos centros participantes.

Em termos de procedimentos a realizar pelo monitor numa visita de encerramento, estes, de forma geral, englobam:

- recolher os CRD;
- recolher o material excedente;
- conciliar a informação constante do dossiê do investigador com a que se encontra no promotor ou seu representante;
- organizar os documentos para arquivo;
- recolher as cópias atualizadas dos formulários do estudo;
- recolher a cópia do registo de visitas ao centro;
- informar o centro sobre as condições do arquivo de dados;
- garantir o arquivo da documentação em local seguro e confidencial;
- notificar, por escrito, através de carta, a CA, CES e IP do encerramento do estudo, fazendo um pequeno resumo do mesmo ao nível do centro (número de doentes incluídos, número de doentes que completaram/descontinuaram o estudo, existência de eventos adversos graves, estado do pagamento).

No entanto, nem sempre as visitas de encerramento são realizadas de forma presencial. Este tipo de visitas pode também ser realizado via carta, caso os tópicos acima mencionados, com exceção do último, tenham sido garantidos na última visita de acompanhamento ao centro. Nestas situações, deverá também ser sempre enviada uma carta a informar as entidades envolvidas do encerramento do centro, tal como referido no último dos tópicos.

De igual forma que nas visitas de apresentação, início e acompanhamento, também para as visitas de encerramento cabe ao monitor elaborar o respetivo relatório. Estes documentos são prova de todo o trabalho efetuado nas deslocações aos centros, são instrumento de valor para o trabalho quotidiano de um monitor, para fazer o seguimento de situações pendentes, e ainda um dos documentos que mais peso tem em termos de auditorias e inspeções. Os relatórios poderão ser redigidos nos *templates* do promotor, ou nos da KeyPoint, consoante o inicialmente estabelecido entre as partes. Tendo em conta os relatórios da KeyPoint, o tipo de informação a registar que é transversal a todos os tipos de visitas, engloba:

- identificação do projeto, protocolo e promotor;
- identificação do centro e do IP;
- data da visita e elementos presentes;
- descrição detalhada das atividades da visita;
- descrição dos assuntos pendentes;
- comentários extra;
- identificação do responsável pela elaboração e pela revisão do relatório.

Pode haver necessidade de, nesta fase, registar informação sob a forma de *Note to File*. Este tipo de documento deve ser elaborado sempre que ocorram desvios sistemáticos ao protocolo ou procedimentos do estudo ou quando a informação a transmitir não se encontra especificada em mais nenhum documento e necessite de ser clarificada (49).

3.9. *Arquivo de dados*

As tarefas de arquivo ganham muita importância no momento em que os estudos são terminados. No entanto, elas são também transversais a todas as etapas dos estudos observacionais.

É possível distinguir dois tipos de arquivo de dados:

- arquivo no centro;
- arquivo no promotor ou seu representante.

O arquivo de dados nos centros já foi abordado, em parte, no tópico anterior. No entanto, é importante acrescentar que, neste tipo de arquivo, podemos nos deparar com três situações:

- o protocolo do estudo dá indicações sobre como e durante quanto tempo os dados do estudo devem permanecer arquivados;
- o protocolo é omissivo e utilizam-se os procedimentos do promotor;
- o protocolo é omissivo e utilizam-se os procedimentos da KeyPoint.

Ao longo do período de estágio deparei-me com duas destas situações. Para o estudo da Roche (estudo 3, tabela 7), o protocolo define extensamente como se deve processar o arquivo de dados tanto durante, como após o estudo. Refere, por exemplo, que o IP deve manter a documentação no respetivo dossiê do estudo durante um período de 15 anos após o encerramento do estudo, podendo esta ser destruída somente após o término desse período. De forma oposta, no estudo da área da infeciologia da MSD (estudo 6, tabela 7), o protocolo é omissivo quanto a essa temática. Nesta situação, foram utilizados os procedimentos internos da KeyPoint, tendo o dossiê do estudo sido devidamente selado com etiquetas, nas quais se faz menção a um período de cinco anos de arquivo de dados. Após esse período, a documentação pode ser destruída.

Como já mencionado, o promotor ou o seu representante também têm responsabilidades no arquivo dos dados. É da incumbência da KeyPoint, ao longo de todo o estudo, ter os dossiês de arquivo completos e atualizados. A tabela 9 lista os dossiês de arquivo que deverão existir, as suas características e a documentação que neles deverá constar.

Ao longo do período de estágio na KeyPoint tive possibilidade de, numa fase inicial, colaborar na construção de vários destes dossiês. À medida que fui envolvido num maior número de projetos, fui completando e atualizando os dossiês dos estudos e centros de acordo com os procedimentos internos.

A manutenção do arquivo da documentação associada a um estudo, de acordo com os requisitos em vigor, é um aspeto crucial tendo em consideração a possibilidade de ocorrerem auditorias e inspeções.

Tabela 9 – Dossiês de arquivo de documentação existentes na KeyPoint. Informação adaptada de (50).

Tipo de dossiê	Características	Documentação
<i>Project Master File</i>	Um para cada estudo; Construído na fase inicial do estudo; Mantido em lugar seguro e de acesso restrito, uma vez que nele ficam arquivadas informações confidenciais; Vai sendo completado consoante a evolução do estudo. Só fica completo quando o estudo é oficialmente encerrado; Deverá ser mantido no arquivo próprio da KeyPoint durante um período mínimo de 2 anos após encerramento do estudo.	Lista de contactos com os elementos do promotor e da KeyPoint envolvidos; Protocolo e adendas; Versões desenvolvidas do CI; Versões desenvolvidas do CRD / lista de variáveis; Pedidos de autorização e todos os pareceres / autorizações recebidas das diferentes entidades envolvidas no processo de aprovação do estudo; Correspondência e registo de contactos; Plano de acompanhamento (se aplicável).
<i>Site Master File</i>	Um para cada centro participante; Construído após seleção do centro; Deve ser mantido num lugar seguro e de acesso restrito, uma vez que nele ficam arquivadas informações confidenciais; É preenchido ao longo da evolução do estudo no centro. Só fica completo quando o estudo é oficialmente encerrado no centro; Deverão ser mantidos no arquivo próprio da KeyPoint durante um período mínimo de 2 anos após o encerramento dos centros.	Lista dos elementos da equipa do estudo e as responsabilidades inerentes a cada um; Formulário de concordância do IP com o protocolo; Acordo de confidencialidade; Autorização da CES; Autorização do CA; Declaração de autorização do DS; Exemplar do acordo financeiro assinado pelas partes; Todas as versões aprovadas do CI associadas ao centro; <i>Curricula Vitae</i> dos membros da equipa do estudo; Relatórios das visitas ao centro; Cópia do registo de visitas; Cópias de todos os <i>Note to File</i> associados ao centro; Toda a correspondência existente que envolva o centro.

4. *Síntese das atividades desenvolvidas na KeyPoint*

Durante o período de estágio registei, inicialmente em papel e posteriormente em suporte eletrónico, todas as atividades nas quais estive envolvido e o tempo a elas dedicado.

A KeyPoint dispõe de ferramenta eletrónica, utilizada por todos os seus colaboradores, para registo das horas realizadas em trabalho. Neste suporte, as horas de trabalho são associadas a um projeto e à atividade específica dentro do projeto previamente selecionado. Exportando e trabalhando os dados desta ferramenta, foi possível distribuir o tempo de estágio dedicado às três atividades nas quais estive diretamente envolvido, na experiência monodisciplinar e transdisciplinar: estudos observacionais, ensaios clínicos e escrita científica (figura 4). O período de nove meses de estágio na KeyPoint englobou 797 horas de trabalho nos projetos nos quais estive envolvido. A distribuição destas horas foi a seguinte: escrita científica: 45 horas; estudos observacionais: 707 horas; ensaios clínicos: 45 horas.

A figura 4 enfatiza o peso dos estudos observacionais durante os nove meses de estágio na KeyPoint. Estes representaram quase 90% de todas as tarefas desenvolvidas. No entanto, não é por tal facto que se deverão considerar as demais atividades como menos importantes durante este período de formação.

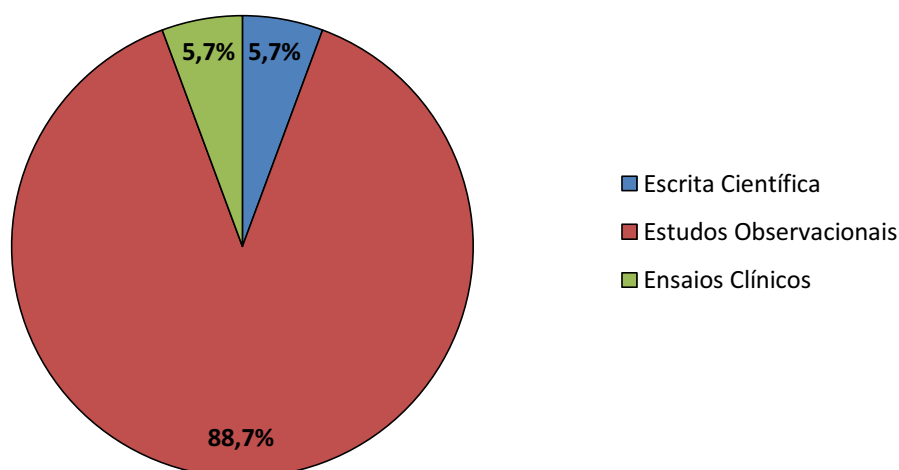


Figura 4 – Distribuição do tempo (%) dedicado a estudos observacionais, ensaios clínicos e escrita científica durante o período de estágio.

Dando especial relevo aos estudos observacionais, devido ao tempo a eles dedicado, os dados exportados dessa aplicação permitiram discriminar o tempo despendido nas atividades envolvidas neste tipo de estudos (figura 5). A distribuição das 707 horas dedicadas aos estudos

observacionais, foi a seguinte: elaboração dos documentos essenciais: 9 horas; submissões à CNPD: 2 horas; avaliação e seleção de centros e investigadores: 37 horas; submissão às entidades hospitalares: 45,5 horas; visitas de início: 88,5 horas; acompanhamento: 454,5 horas; visitas de encerramento: 21 horas; arquivo de dados: 47,5 horas.

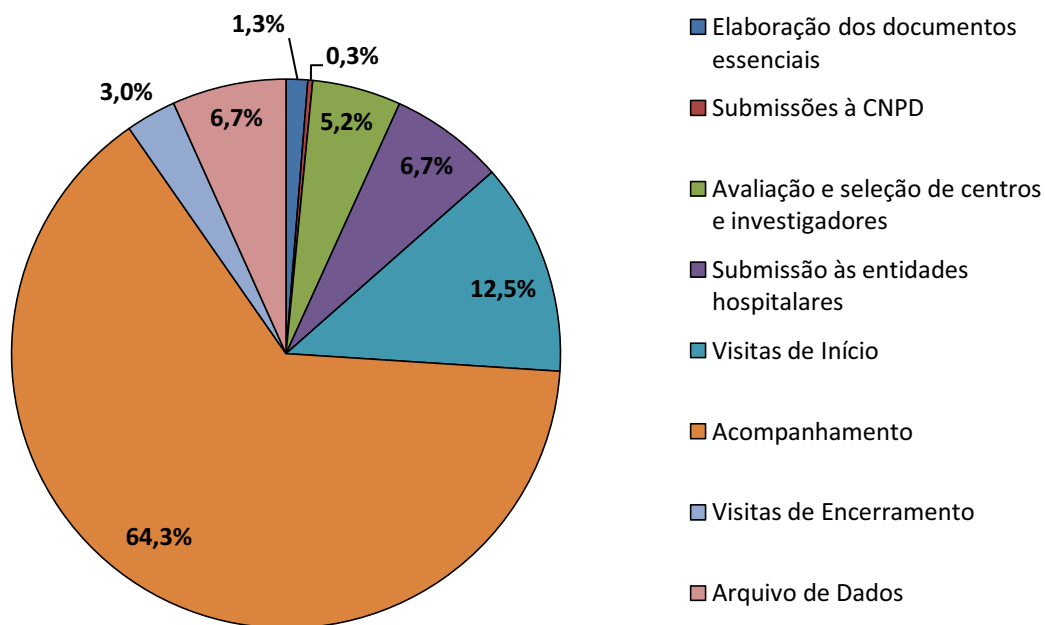


Figura 5 – Distribuição do tempo (%) dedicado a atividades realizadas no âmbito dos estudos observacionais durante o período de estágio.

A figura 5 permite perceber que parte significativa do trabalho enquanto monitor de estudos observacionais, cerca de 65%, se centrou no acompanhamento aos centros. As visitas de início, sobretudo por todo o trabalho de preparação, ocupam também lugar destacado em termos de tempo de estágio (cerca de 12% do tempo) em atividades realizadas no âmbito dos estudos observacionais.

A explicação para o predomínio das atividades de acompanhamento, prende-se, sobretudo, com o facto de ter sido monitor responsável pelo acompanhamento de 35 centros divididos por oito estudos (tabela 7). Com marcada contribuição, está o projeto da Roche (estudo 3, tabela 7) no qual estive envolvido ao longo de todo o período de estágio, acompanhando a totalidade dos centros participantes, tanto com o trabalho de proximidade através das visitas de acompanhamento presenciais, como, sobretudo, através de contactos telefónicos e por *email*, tanto com os centros como com o promotor. Adicionalmente, e utilizando uma visão mais global para quem tem envolvimento a longo prazo num estudo, será sempre mais provável ter maior contacto com atividades de acompanhamento do que com visitas de início ou encerramento, pois estas ocorrem uma vez para cada centro participante num estudo.

5. *Discussão*

No período de estágio, no que diz respeito à formação multidisciplinar, foi possível ter contacto relativamente abrangente com as áreas de atuação e serviços prestados pela KeyPoint. Tal foi conseguido tanto através das atividades e tarefas desempenhadas no âmbito da escrita científica e da monitorização de ensaios clínicos, como também através do plano de formações internas que abarcou, igualmente, as áreas da estatística e gestão de dados. No entanto, não foi possível conciliar um curto período de estágio na UGDE da KeyPoint, com as demais atividades nas quais estive envolvido. Gostaria de ter tido um treino mais aprofundado no tipo de atividades desenvolvidas por esta unidade, para as quais também creio ter preparação académica suficiente, sobretudo no que concerne à área da estatística.

Os nove meses de estágio curricular passados na KeyPoint permitiram-me estar em contacto com uma série de atividades nos mais variados âmbitos, das quais se destacam três grandes atividades: estudos observacionais, ensaios clínicos e escrita científica.

Seguidamente será feita uma abordagem crítica em termos de experiências pessoais em cada uma dessas atividades, os obstáculos encontrados, as tentativas para os superar, bem como algumas oportunidades para melhoria futura tanto a nível pessoal como a nível da empresa.

A primeira atividade que desempenhei de forma prolongada e sustentada foi a da escrita científica, através da redação de parte de artigo científico na área da enfermagem oncológica. Em termos pessoais, este foi o meu primeiro contacto com o universo da escrita de artigos científicos para publicação.

Para efetuar esta tarefa deparei-me com vários desafios:

- seleção de palavras-chave adequadas para a pesquisa;
- acesso limitado a artigos completos, dada a ausência de subscrições de revistas e publicações;
- definição de critérios de seleção para artigos a analisar;
- avaliação crítica dos artigos e seleção de informação relevante;
- gestão e organização da informação extraída dos artigos;
- redação da forma mais adequada.

Destes, três merecem destaque. Na pesquisa bibliográfica, na seleção de palavras-chave refira-se a necessidade de usar palavras diferentes, mas específicas, e diferentes conjugações, para obter amostra representativa e relevante de artigos para análise, tendo em conta a singularidade da temática pretendida. Outra situação prende-se com a avaliação crítica e seleção de informação relevante nos artigos. Esta atividade requereu maior método e investimento de tempo. A forma da escrita científica, pelo facto de não corresponder à minha linguagem natural, exigiu algum tempo de adaptação.

Paralelamente, durante as cerca de três semanas de trabalho investidas nesta tarefa, desenvolvi algumas características que considero úteis à escrita científica, como sejam: dar atenção acrescida ao detalhe da informação; capacidade de trabalho de escrita científica de forma autónoma; e capacidade de trabalho entre elementos de forma remota.

No entanto, reconheço que tenho margem de crescimento nesta atividade. Assim, constatei as seguintes oportunidades para melhoria, que poderei aplicar numa próxima situação em que este tipo de tarefas me seja requerido:

- utilizar maior número de bases de dados (por exemplo *Embase*) para aumentar a diversidade das publicações na área;
- utilizar pesquisas avançadas, fazendo uso, por exemplo, do *MeSH system*;
- utilizar abordagem sistemática na seleção de artigos, por exemplo, empregando uso mais consistente de critérios de inclusão ou exclusão de artigos (por exemplo estudos *in-vitro* vs estudos *in-vivo*, tamanho da amostra, métodos estatísticos, entre outros);
- analisar criticamente os artigos, construindo, por exemplo, tabela estruturada de forma a comparar parâmetros semelhantes entre diferentes artigos.

Com a minha participação nesta atividade considero que contribuí também para a evolução dos serviços de *medical writing* prestados pela KeyPoint, ao ter introduzido o *software* EndNote para gestão de referências bibliográficas.

Após esta experiência, posso dizer que esta não é uma das minhas áreas de trabalho preferenciais.

Os estudos observacionais e os ensaios clínicos foram as áreas nas quais estive envolvido numa maior variedade de atividades, tendo, em consequência, uma maior experiência nestes campos. Sobretudo em estudos observacionais, onde me foi possível ter contacto com todas as etapas que constituem este tipo de estudos.

A experiência ao nível dos estudos observacionais permite-me elencar um conjunto de dificuldades vividas e os métodos por mim utilizados para as tentar superar, tanto no trabalho de escritório como no trabalho no terreno, juntos dos centros participantes nos estudos que acompanhei. Tais dificuldades prendem-se com a ausência de legislação na área dos estudos observacionais, resistência dos centros à participação em estudos, ineficácia dos procedimentos hospitalares para autorização dos estudos, desinteresse e desmotivação das equipas de investigação, e ausência de planos de acompanhamento. Estas serão abordadas sequencialmente.

Uma vez que a lei n.º 46/2004 “não se aplica aos ensaios sem intervenção” (16), e não existindo outro tipo de legislação aplicável, juridicamente, os estudos observacionais encontram-se numa zona cinzenta. Já em novembro de 2006, esta era uma situação destacada por Luís Laranjeira, antigo presidente da AMPIF ao referir que “falta legislação para realizar estudos epidemiológicos em Portugal” (51). No contacto por mim estabelecido com a APIFARMA, em 9 de abril de 2012, Cristina Lopes, diretora de assuntos técnicos desta associação, referiu que, e passo a citar: “Existe

algum “vazio legal” nesta matéria que urge ser resolvido, sobretudo quando os estudos observacionais são uma obrigação para muitos medicamentos”.

No passado, os pedidos para realização de estudos observacionais eram submetidos ao INFARMED e à CEIC (51). No entanto, a mesma fonte refere que a primeira entidade, desde início que, e uma vez estando em presença de estudos sem intervenção, descartava a decisão para as CES dos hospitais (51). Por seu lado, a CEIC, e numa resposta escrita dirigida à KeyPoint, também fez menção de referir que “um parecer sobre este tipo de ensaios [estudos observacionais] não deverá ser dirigido a esta comissão, pois não é da sua competência avaliá-los”. Neste quadro, o único pedido de âmbito nacional a efetuar, tendo em vista a realização de estudos observacionais, é endereçado à CNPD, uma vez que está em causa a recolha de dados sensíveis (52).

Sendo a KeyPoint uma empresa que presta serviços maioritariamente no âmbito de estudos observacionais, esta é situação de relevo. Enquanto monitor num número significativo deste tipo de estudos, a falta de legislação relacionada com os estudos observacionais foi uma das primeiras dificuldades com a qual me deparei. Fazendo uso do conhecimento de elementos mais experientes na organização, bem como das SOP da KeyPoint, esta situação foi (e continua a ser) contornada através da aplicação das Boas Práticas Epidemiológicas (21), das Boas Práticas Farmacoepidemiológicas (26) e, sempre que adequado, da legislação e diretrizes dos ensaios clínicos.

Alguns hospitais e centros de investigação portugueses evidenciam resistência à participação em estudos de investigação científica. No âmbito de um estudo (estudo 11, tabela 7) verifiquei algumas situações indicativas de resistência por parte de certos centros e investigadores. Destaco as seguintes situações:

- dificuldade em estabelecer comunicação com DS e potenciais investigadores, sendo inúmeros os exemplos de *email* sem resposta, chamadas rejeitadas e ausência de devolução das mesmas;
- mesmo quando o contacto foi conseguido de forma regular, foi comum a invocação de falta de tempo, de indisponibilidade por questões pessoais e/ou de staff hospitalar (por exemplo, de *study coordinators*) como justificativo da ausência de interesse na participação;
- das situações em que houve disponibilidade para apresentar o estudo, e nas quais foi manifestada a intenção de participar, o processo de recolha de dados e documentos para avançar com o processo de submissão teve frequentemente dificuldades associadas.

Em termos práticos e de trabalho de contacto e proximidade com instituições e investigadores, estas são das situações que mais exigem de um monitor. É fundamental ser assertivo, focar os pontos-chave no pouco tempo que é disponibilizado e demonstrar um conhecimento pleno do estudo que se está a apresentar. No entanto, creio que as situações acima elencadas são ainda reflexo de uma formação académica por parte de muitos investigadores que não valorizou a importância da investigação clínica. Por consequência, na altura dos convites para participação

existem um sem-número de situações que são apresentadas como justificativo da não-disponibilidade.

Para além das situações elencadas no contexto concreto do estudo 11, vivenciei também, em outros estudos, investigadores que invocam que determinado estudo observacional é ferramenta de marketing do promotor, servindo meramente como forma de indução à prescrição de determinado medicamento, e, também outros, que invocam, de forma indireta, a falta de compensação monetária (situação comum em estudos não promovidos pelas indústrias farmacêuticas) pelo tempo a despendido no recrutamento e seguimento de doentes.

De forma oposta, alguns investigadores sentem-se condicionados para aceitar participar em determinados estudos. Aqui, tem grande importância o promotor, pois a associação de indústria farmacêutica multinacional, com grande implantação no mercado e à qual os IP já tiveram ou têm outro tipo de ligação, facilita e induz a aceitação de um estudo. E estes, serão os investigadores e centros que, ao longo da condução de um estudo, se mostram os mais desafiantes em termos de manutenção dos níveis de interesse e motivação no estudo.

Na minha opinião, o melhor exemplo demonstrativo do real interesse na participação de um centro num estudo está relacionado com o tempo necessário para obter os documentos necessários ao processo de submissão. Na maioria das vezes, é apenas necessário o preenchimento de três ou quatro documentos por parte do IP. Por experiência, quem ao final de uma ou duas semanas tem a documentação preenchida e pronta a submeter, irá ser quem, em condições normais, mais se irá dedicar ao estudo até ao seu final.

A fase das autorizações hospitalares é sempre crítica para um estudo. Tanto o promotor como a KeyPoint estabelecem metas e datas limite para obter aprovação e, em muitas das vezes, os hospitais não funcionam com a celeridade e com a interconexão adequada entre os atores envolvidos, para que este processo decorra da melhor forma. Não raras vezes, é necessário pressionar os envolvidos direta, mas sobretudo indiretamente, através dos respetivos serviços de secretariado para que o processo seja analisado em tempo útil.

Adicionalmente, acontece frequentemente que as CES locais levantem questões e objeções a determinados pontos do estudo. Algumas das vezes, por mera falta de atenção na análise dos documentos enviados. O processo de receção das questões, elaboração das respostas, envio e avaliação destas, acarreta atraso substancial ao processo de aprovação. Quando, e correndo tudo de forma quase perfeita, o processo teria duração entre mês e meio a dois meses para aprovação de CES e CA, pode, de forma relativamente simples, estender-se para quatro meses. Esta é situação inaceitável para quem necessita de implementar um estudo.

Paralelamente à resistência dos centros e investigadores para aceitar a participação nos estudos, o desinteresse e a desmotivação das equipas de investigação durante o período em que este decorre é um grande desafio para um monitor. Algumas das situações que revelam esse desinteresse e desmotivação são:

- esquecimento dos procedimentos básicos associados ao estudo por parte dos elementos da equipa;
- esquecimento das indicações práticas relativas ao processo de obtenção dos CI e da forma como deverão ser feitos os registos nos processos clínicos e formulários próprios do estudo;
- falta de autonomia das equipas para conduzir o estudo;
- falta de comunicação entre os elementos que constituem a equipa de estudo, causando, sobretudo quando vários serviços hospitalares são necessários, marcadas dificuldades ao nível do recrutamento e seguimento dos doentes;
- quebra na taxa de recrutamento de doentes;
- não cumprimento das avaliações de seguimento dos doentes;
- não demonstração de pró-atividade na comunicação com a KeyPoint e/ou promotor das evoluções do estudo no centro, em termos de recrutamento e potenciais situações que suscitem dúvidas.

O papel do monitor nestas situações reveste-se de especial importância, pois, ao fazerem o acompanhamento dos centros, têm que, em última instância, fazer tudo o que está ao seu alcance, cumprindo as BPC e a legislação aplicável, para garantir o funcionamento das equipas, garantindo que os objetivos de recrutamento estabelecidos serão cumpridos.

Nesse sentido, algumas das estratégias aplicadas que considero terem dado bons resultados nos centros que acompanhei deste período de estágio foram:

- estabelecer uma relação de proximidade, baseada na empatia e numa menor formalidade, com os IP e respetivas equipas;
- estabelecer um dia e hora fixos para se efetuarem os pontos de situação do estudo, em cada centro participante;
- estabelecer limites temporais rígidos para resolução de situações pendentes, com ameaça de encerramento prematuro do centro e perda de todo o trabalho até então efetuado;
- tornar as comunicações sintéticas, focando somente os procedimentos fundamentais e situações de maior urgência;
- descentralizar os contactos regulares do IP quando este dá os primeiros sinais de falta de disponibilidade para o estudo, dando mais responsabilidades aos coinvestigadores;
- nunca perder de vista a possibilidade de incluir novos coinvestigadores e colaboradores nas equipas de estudo, para além daqueles que inicialmente são selecionados;
- reforçar, de forma regular, o interesse científico que está na base do estudo;
- promover a competição entre centros, dando conta das taxas de recrutamento existentes nos outros centros participantes no mesmo estudo.

A ausência de planos de acompanhamento, definidos conjuntamente entre KeyPoint e promotor, é uma situação relativamente comum nos estudos observacionais desenvolvidos e/ou implementados pela KeyPoint, e que influencia o trabalho de monitorização. Este é um

documento de grande utilidade para o melhor desempenho do monitor, pois descreve as características do estudo relevantes para o processo de implementação e as tarefas de acompanhamento a desenvolver, como sejam, a periodicidade das visitas presenciais aos centros, as variáveis a ter em conta no processo de revisão de documentos fonte, ou os procedimentos de farmacovigilância.

Nas situações em que este documento não existe, o trabalho do monitor rege-se pelo que se encontra contratualizado na proposta de custos, em termos de número de visitas presenciais aos centros. Em termos de variáveis a monitorizar, por norma, tal é definido menos formalmente através de trocas de informação, via *email* e contactos telefónicos, entre a gestão de projeto na KeyPoint e o promotor do estudo. Creio que o desenvolvimento de planos de acompanhamento, para todos os estudos observacionais nos quais sejam contratualizadas tarefas de monitorização, é uma oportunidade de melhoria para a KeyPoint. Dos estudos mencionados na tabela 7, apenas para o estudo 11 da MSD existe plano de acompanhamento, e a presença deste influencia positivamente o trabalho dos monitores.

A experiência de nove meses de estágio numa CRO, proporcionou-me o desenvolvimento de competências, tanto a nível pessoal como profissional. Desde o que envolve uma mudança de cidade e estilo de vida até à adaptação pessoal ao contexto profissional, os tópicos que a seguir se apresentam, elencam um conjunto de competências pessoais e profissionais que considero ter adquirido e/ou potenciado durante os últimos nove meses.

Nas competências pessoais destaco:

- adaptação a novos contextos: nova cidade, novo ambiente “familiar” e profissional;
- gestão de tempo, planeando e definindo prioridades (atividades importantes vs atividades urgentes) quando existem inúmeras situações para dar resposta num determinado período de tempo;
- cumprimento de tarefas/atividades de acordo com procedimentos e prazos estabelecidos;
- autonomia na execução de tarefas individuais e nas tomadas de decisão;
- gestão de diferentes egos e personalidades, quando o trabalho é em equipa e é necessário chegar, em conjunto, a determinado resultado;
- empatia e autocontrolo nas comunicações;
- assertividade nas comunicações orais, transmitindo confiança e conhecimento, e sabendo quando e o que questionar, e quando fazer escuta ativa;
- sentido de responsabilidade pessoal, social e ética;
- tomar a iniciativa, ter visão, ser pró-ativo e autocrítico nas tarefas desempenhadas;
- saber estar num lugar profissional, que é comum, partilhado simultaneamente por dezenas de pessoas.

Nas competências profissionais destaco:

- conhecimento prático do trabalho desenvolvido por uma CRO;

- conhecimento da legislação e regulamentação nacional e internacional aplicável à investigação clínica de medicamentos em humanos;
- conhecimento dos processos e procedimentos associados ao papel do monitor de estudos observacionais e ensaios clínicos;
- preparação de submissões de estudos a autoridades nacionais e centros de investigação;
- desenvolvimento e adaptação de acordos financeiros e orçamentos de estudos;
- preparação e condução de visitas de apresentação, visitas de início, visitas de monitorização/acompanhamento e visitas de encerramento de forma autónoma;
- análise crítica das informações presentes nos registos clínicos dos doentes;
- capacidade de relatar, de acordo com os requisitos, as ocorrências das deslocações presenciais aos centros de investigação;
- valorização da importância de ter toda a informação registada e devidamente arquivada, uma vez que o que não está escrito, para efeitos regulamentares e legais, não existiu;
- capacidade para resolver problemas, tanto de forma autónoma como em conjunto com o promotor, junto dos centros e equipas de investigação;
- trabalho com equipas multidisciplinares;
- trabalho com bases de dados eletrónicas de suporte à investigação;
- competências de comunicação, tanto presencial como à distância, com os centros e equipas de investigação;
- definição e implementação de estratégias para motivação de equipas;
- capacidade de comunicação para “fora” mas também para “dentro” da organização, dando a conhecer todas as situações e evoluções de um estudo/atividade/tarefa a outros elementos envolvidos (por exemplo, demais monitores do mesmo estudo e gestor do projeto);
- capacidade de pesquisa e escrita em linguagem científica;
- capacidade de análise e extração de informação a partir de base de dados científicas e documentos na área da saúde;
- conhecimento das áreas terapêuticas e patologias associadas aos estudos acompanhados;
- desenvolvimento de competências linguísticas, tanto ao nível da língua inglesa como espanhola, ambas essenciais para o contacto com clientes e promotores.

6. Conclusão

Entre 5 de setembro de 2011 e 5 de junho de 2012 foi-me concedida a oportunidade de estagiar na KeyPoint.

Na formação multidisciplinar, tive oportunidade de desempenhar atividades e tarefas relacionadas com os serviços prestados pela empresa, dos quais destaco a experiência na monitorização de ensaios clínicos e na escrita científica. No futuro, gostaria de ampliar a minha experiência nas áreas de estatística e gestão de dados, com a vista a complementar a minha formação como profissional de investigação clínica.

Em termos de formação monodisciplinar, na área da monitorização de estudos observacionais, todo o trabalho desenvolvido, tanto no escritório como nos centros, nos mais diversos estudos em que estive envolvido, permitiram-me acompanhar todas as etapas inerentes a este tipo de estudos. Com esta experiência, percebi como deve ser conduzido um estudo observacional e quais as características que deverão fazer parte de um bom monitor. Para tal, foi igualmente importante o plano de formações internas desenhado pela coordenação da UEC da KeyPoint. No seu conjunto, todos estes fatores foram fundamentais para a minha adaptação.

Tanto nos ensaios clínicos, mas, sobretudo, ao nível dos estudos observacionais, o período de estágio também me permitiu estabelecer contacto direto com os promotores dos estudos nos quais colaborei. Esta situação, para além das vantagens para a resolução célere de problemas pontuais nos estudos, reveste-se ainda de particular importância pessoal, tendo em conta que me permitiu estabelecer uma rede de contactos privilegiados no mundo da indústria farmacêutica. Da mesma forma, é aplicável o descrito para o contato com os investigadores dos centros com os quais trabalhei diretamente.

Na KeyPoint, à semelhança, e como reflexo, do que acontece em Portugal, os estudos observacionais têm clara preponderância sobre os ensaios clínicos a decorrer. Por esse motivo, ganha ainda mais importância a questão da (falta de) legislação já mencionada. Urge regulamentar a área e definir procedimentos para que todas as entidades envolvidas nesta área possam agir de forma legalmente sustentada. Adicionalmente, é igualmente importante que alguma entidade faça a caracterização desta atividade em Portugal. Quantos estudos se fazem por ano, em que áreas terapêuticas, com que objetivos, quem os promove, em quantos centros decorrem, ..., são algumas das questões que poderiam ser trabalhadas e respondidas.

No final deste estágio, devo ainda realçar o importante contributo de todos quantos me rodearam e ajudaram na KeyPoint, no meu desenvolvimento a nível pessoal e profissional. Amadureci e adquiri novos conhecimentos e experiência, tentando potencializar pontos fortes e melhorar os fracos, com vista ao ingresso no mercado de trabalho.

No dia 6 de junho de 2012, dia seguinte à conclusão do estágio, assinei o meu primeiro contrato de trabalho como monitor de investigação clínica na KeyPoint. Foi o culminar de nove meses de

empenho e dedicação a uma empresa e a dois projetos (o profissional e o acadêmico), nos quais acredito ter conseguido cumprir com as expectativas que, tanto a coordenação como o orientador deste estágio na KeyPoint, depositaram em mim. Sinto-me bem nesta área e no espírito da empresa. No entanto, gostaria e acredito que, relativamente em breve, após reunidas as características e experiências necessárias, possa vir a atingir uma posição mais desafiante ao nível da gestão de projetos.

Após estes nove meses de experiência profissional, e de acordo com os objetivos que estabeleci na introdução deste documento, acredito ter atingido com sucesso aquilo a que inicialmente me propus.

Bibliografia

1. Cayen MN. Drug Discovery and Early Drug Development. Em: Cayen MN, editor. Early Drug Development: Strategies and Routes to First-in-Human Trials: John Wiley & Sons; 2010. capítulo 1. p. 2-24.
2. Clinical Research Society. CRO Outsourcing Strategies by Big Pharma. Clinical Research Society; 2012 [acedido a 15 setembro 2012]; Disponível em: <http://www.clinicalresearchsociety.org/145/>.
3. Speid L. Glossary. Em: Speid L, editor. Clinical Trials: What Patients and Volunteers Need to Know: Oxford University Press, USA; 2010. p. 159-80.
4. KeyPoint. A KeyPoint. KeyPoint; 2011 [acedido a 1 abril 2012]; Disponível em: <http://keypoint.grupokeypoint.pt/?action=keypoint>.
5. KeyPoint. Experiência. KeyPoint; 2011 [acedido a 4 abril 2012]; Disponível em: <http://keypoint.grupokeypoint.pt/?action=experience>.
6. Grupo KeyPoint. Manual da Qualidade: Grupo KeyPoint; 2012. 56 p.
7. KeyPoint. Qualidade. KeyPoint; 2011. p. 30.
8. Hannan EL. Randomized Clinical Trials and Observational Studies. Journal of the American College of Cardiology Interventions. 2008;1(3):211-7.
9. Warrington S. Purpose and design of clinical trials. Em: Griffin JP, editor. The Textbook of Pharmaceutical Medicine: Wiley; 2009. capítulo 6. p. 185-206.
10. Fletcher AP, Shaw S. The safety of medical products. Em: Griffin JP, editor. The Textbook of Pharmaceutical Medicine: Wiley; 2009. capítulo 16. p. 372-409.
11. Stonier PD. Development of medicines: full development. Em: Griffin JP, editor. The Textbook of Pharmaceutical Medicine: Wiley; 2009. capítulo 9. p. 270-84.
12. ICH. ICH Pharmacovigilance Planning - E2E. ICH; 2004. p. 16.
13. CNPD. Deliberação n.º 333/2007 - Protecção de dados pessoais nos ensaios clínicos com medicamentos de uso humano. CNPD; 2007. p. 14.
14. Parlamento Europeu, Conselho Europeu. Directiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de Abril de 2001. Relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano. Jornal Oficial das Comunidades Europeias, L121 - 1 de Maio de 2001. p. 34-44.
15. ICH. ICH Guideline for Good Clinical Practice - E6(R1). ICH; 1996. p. 53.
16. Assembleia da República. Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto - Aprova o regime jurídico aplicável à realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano. Diário da República - I Série-A, nr.195 - 19 de Agosto de 2004. p. 5368-78.
17. Assembleia da República. Lei n.º 67/98, de 26 de Outubro - Lei da Protecção de Dados Pessoais. Diário da República - I Série-A, N.º247 - 26-10-1998. p. 5536-46.
18. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. World Medical Association; 2008. p. 5.
19. Comissão Europeia. Directiva 2005/28/CE da Comissão de 8 de Abril de 2005. Estabelece princípios e directrizes pormenorizadas de boas práticas clínicas no que respeita aos medicamentos experimentais para uso humano, bem como os requisitos aplicáveis às autorizações de fabrico ou de importação desses produtos. Jornal Oficial das Comunidades Europeias, L91 - 9 de Abril de 2005. p. 13-9.
20. Assembleia da República. Decreto-Lei n.º 102/2007, de 2 de Abril. Estabelece os princípios e directrizes de boas práticas clínicas no que respeita aos medicamentos experimentais para uso humano, bem como os requisitos especiais aplicáveis às autorizações de fabrico ou importação

desses produtos, transpondo para a ordem jurídica interna a Directiva nº 2005/28/CE, da Comissão, de 8 de Abril. Diário da República - 1.ª série - N.º 65 - 2 de Abril de 2007. p. 2078-84.

21. International Epidemiological Association. Good Epidemiological Practice. IEA Guidelines for proper conduct of epidemiological research: International Epidemiological Association; 2007. p. 12.

22. Bailey L, Vardulaki K, Langham J, Chandramohan D. Cross-sectional studies. Introduction to Epidemiology: McGraw-Hill; 2005. capítulo 4. p. 50-7.

23. Merrill RM, Timmreck TC. Design Strategies and Statistical Methods in Analytic Epidemiology. Introduction to Epidemiology: Jones and Bartlett Publishers; 2006. capítulo 7. p. 165-84.

24. Hassan ZA, Hanafi NS, Lieng TC. What study design should I choose? . Malaysian Family Physician. 2006;1(1):29-31.

25. Arriegas M. Topic 3 - Collection and management of safety information for market products. INFARMED, Lisboa: Mestrado em Biomedicina Farmacêutica - Unidade Curricular 8: Safety and Risk Management; 2011.

26. International Society for Pharmacoepidemiology. Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices. International Society for Pharmacoepidemiology; 2007 [acedido a 11 outubro 2012]; Disponível em: http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm.

27. KeyPoint. PD_GKP 5.7 Ensaios Clínicos – Submissões. 5 ed. Manual de Procedimentos: KeyPoint; 2010. p. 191-200.

28. KeyPoint. PD_GKP 5.18 Estudos Fármaco-epidemiológicos – Submissões e Notificações. 5 ed. Manual de Procedimentos: KeyPoint; 2010. p. 277-85.

29. CNPD. Atribuições e competências. CNPD; 2012 [acedido a 6 abril 2012]; Disponível em: <http://www.cnpd.pt/bin/cnpd/acnpd.htm>.

30. CNPD. Taxas. CNPD; 2012 [acedido a 6 abril 2012]; Disponível em: <http://www.cnpd.pt/bin/legal/taxas.htm>.

31. KeyPoint. Estudos Observacionais. KeyPoint; 2011 [acedido a 21 setembro 2012]; Disponível em: <http://keypoint.grupokeypoint.pt/?action=service&id=2>.

32. Eurotrials Scientific Consultants. Epidemiologia & Late Phase Research - Casuística. Eurotrials Scientific Consultants; 2008 [acedido a 21 setembro 2012]; Disponível em: <http://www.eurotrials.com/index.php?m=16&idioma=1>.

33. ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov; 2012 [acedido a 21 setembro 2012]; Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/>.

34. CNPD. Decisões da COMISSÃO. CNPD; 2012 [acedido a 21 setembro 2012]; Disponível em: http://www.cnpd.pt/bin/decisoes/decisoes_entidade.asp?txtNome2=KeyPoint&B=Pesquisar.

35. Hodges C. Medical Writing. European Medical Writers Association; 2009 [acedido a 30 março 2012]; 7]. Disponível em: <http://www.emwa.org/Mum/Career.pdf>.

36. KeyPoint. Medical Writing - Comunicamos com qualidade. KeyPoint; 2010. p. 2.

37. National Center for Biotechnology Information. PubMed. National Center for Biotechnology Information; 2012 [acedido a 17 a 20 outubro 2011]; Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.

38. UpToDate. UpToDate; 2012 [acedido a 18 a 20 outubro 2011]; Disponível em: <http://www.uptodate.com/index>.

39. UpToDate. About Us. UpToDate; 2012 [acedido a 2 abril 2012]; Disponível em: <http://www.uptodate.com/home/about/index.html>.

40. Lima N, Caseiro T. Ensaios Clínicos. KeyPoint; 2012. p. 62.

41. CEIC. Normas a observar pelos requerentes sobre o formato e conteúdo do pedido de parecer à CEIC para a realização de ensaio clínico com medicamentos de uso humano,

notificação/pedido de alterações, notificação de eventos adversos e declaração de fim de ensaio. CEIC; 2005. p. 29.

42. CEIC. Instruções para a submissão à CEIC em formato electrónico da informação anexa ao pedido de parecer sobre ensaio clínico e ao pedido de alteração. CEIC; 2005. p. 4.

43. European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register. European Medicines Agency; 2012 [acedido a 27 e 28 setembro 2011]; Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>.

44. ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov Background. ClinicalTrials.gov; 2012 [acedido a 5 abril 2012]; Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/info/about>.

45. European Medicines Agency. Introduction to EU Clinical Trials Register. European Medicines Agency; 2012 [acedido a 5 abril 2012]; Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/index.html>.

46. INFARMED. Pedido de Autorização de Ensaio Clínico. Versão 02 ed: INFARMED; 2005. p. 21.

47. INFARMED. Instruções para a submissão da informação de Pedidos de Autorização de Ensaios Clínicos e de alterações em formato electrónico. Versão 02 ed: INFARMED; 2005. p. 7.

48. Assembleia da República. Portaria n.º 839-A/2009, de 31 de Julho. Diário da República - 1ª série, N.º 147 - 31 de Julho de 2009. p. 4978(2)-(124).

49. KeyPoint. PD_GKP 5.28 Ensaios Clínicos – Note to File. 5 ed. Manual de Procedimentos: KeyPoint; 2010. p. 342-7.

50. KeyPoint. PD_GKP 5.21 Estudos Fármaco-epidemiológicos – Organização de dossiers. 5 ed. Manual de Procedimentos: KeyPoint; 2010. p. 298-304.

51. Laranjeira L. Falta legislação para realizar estudos epidemiológicos em Portugal! : Jornal Médico de Família; Novembro 2006 [acedido a 24 março 2012]; Disponível em: <http://www.vfbm.com/jmf/110-119/112/112-molecula.pdf>.

52. Lima N, Caseiro T. Estudos Observacionais. KeyPoint; 2012. p. 29.